VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNG DER BLUTDRUCKREGULIERENDEN GRÖSSEN NACH GABE VON HYDROCHLOROTHIAZID, CHLORTHALIDON, FUROSEMID UND XIPAMID

GRACE MARTIN

Diss
Frankfurt a/M.
1984

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523703_0043

Aus dem Zentrum der Pharmakologie
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main
Abteilung für Klinische Pharmakologie

Vergleichende Untersuchungen der blutdruckregulierenden Grössen nach Gabe von Hydrochlorothiazid, Chlorthalidon, Fursosemid und Xipamid

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin der
Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt
von Grace Martin aus Kakinada/Indien

Frankfurt am Main
1984

Dekan: Prof. Dr. med. H.J.Müller
Referent: Prof. Dr. med. R.Kirsten
Korreferent: Prof. Dr. med. G.Kober

Tag der mündl. Prüfung: 24. Februar 1984

MEINEM BRUDER
GEWIDMET

Danksagungen

Herrn Prof.Dr.med.R. Kirsten möchte ich für die Überlassung des Themas und die freundliche und hilfreiche Unterstützung sowie für zahlreiche wertvolle Anregungen sehr herzlich danken.

Frau K. Nelson gilt besonders herzlicher Dank für die überaus wertvolle Hilfe bei der experimentellen Durchführung der Arbeit.

Herrn B. Heintz danke ich recht herzlich für die Hilfe bei der experimentellen Durchführung dieser Arbeit und für die Unterstützung beim Korrekturlesen und konstruktive Kritik.

Meinem Bruder S. Martin danke ich herzlich für die Hilfe bei der Zeichnung der Abbildungen.

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einführung

1.1. Bedeutung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems im neurovegetativen System

1.2. Wirkungsweise der Saluretika
1.2.1. Hydrochlorothiazid
1.2.2. Chlorthalidon
1.2.3. Xipamid
1.2.4. Furosemid

1.3. Effekt der Schleifendiuretika und der Benzothiadiazine auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

1.4. Ziel der Untersuchung

2. Methodik

2.1. Versuchspersonen

2.2. Diureseversuch

2.3. Angiotensin I-Bestimmung im Plasma
2.3.1. Erläuterung des Tests
2.3.2. Gewinnung der Plasmaproben
2.3.3. Angiotensin I-Erzeugung
2.3.4. Radioimmunoassay (RIA)
2.3.5. Die Errechnung der Unbekannten

2.4. Aldosteron-Bestimmung im Urin

2.4.1. Methode
2.4.2. Vorextraktion von Urinproben
2.4.3. Extraktion von Urinproben
2.4.4. Vorbereiten des Urinstandards
2.4.5. Testansatz und -durchführung
2.4.6. Berechnung der Aldosteronkonzentration im Urin

2.5. Bestimmung der Plasma- und Urinosmolalität

2.6. Plasma- und Urin-pH-Bestimmung

2.7. Bestimmung der Elektrolyte Natrium und Kalium im Plasma und im Urin

2.8. Chloridbestimmung im Plasma und im Urin

2.9. Bestimmung der Katecholamine im Plasma

3. Ergebnisse

3.1. Urinmenge

3.2. Plasmaosmolalität

3.3. Urinosmolalität

3.4. Plasma-Renin-Aktivität

3.5. Elektrolyte im Plasma
3.5.1. Plasmanatriumkonzentration
3.5.2. Plasmakaliumkonzentration
3.5.3. Plasmachloridkonzentration

3.6. Katecholamine im Plasma
3.6.1. Noradrenalin
3.6.2. Adrenalin
3.6.3. Dopamin

3.7. Aldosteron im Urin

3.8. Elektrolyte im Urin
3.8.1. Natrium
3.8.2. Kalium
3.8.3. Chlorid

3.9. Plasma-pH (Tabelle 15)

3.10. Urin-pH (Tabelle 16)

3.11. Körpergewicht (Tabelle 17)

3.12. Blutdruck (Tabelle 18)

3.13. Puls (Tabelle 19)

4. Diskussion

4.1. Saluretikawirkung auf Wasserhaushalt, Osmolalität, Elektrolyte und pH des Urins und des Plasmas
4.1.1. Wasserhaushalt
4.1.2. Osmolalität
4.1.3. Blut- und Urin-pH
4.1.4. Saluretikawirkung auf die Elektrolyte

4.2. Saluretikawirkung auf Körpergewicht und Blutdruck
4.2.1. Körpergewicht
4.2.2. Blutdruck

4.3. Saluretikawirkung auf Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)

4.4. Saluretikawirkung auf Katecholamine

4.5. Zusammenhang zwischen Dopamin, Aldosteron und Natrium

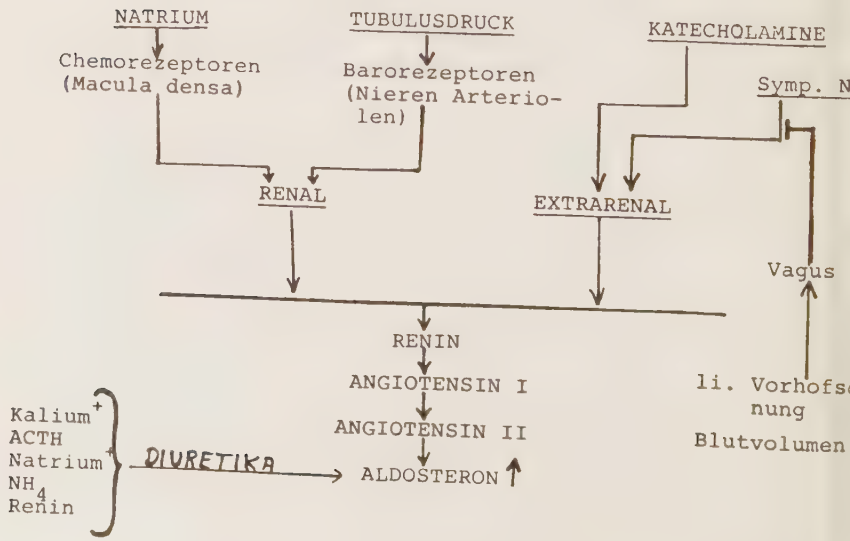
5. Zusammenfassung

1. EINFÜHRUNG

1.1. Bedeutung und Regulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems

Renin ist ein in den juxtaglomerulären Zellen der Niere gebildetes proteolytisches Enzym. Im Blutserum wirkt Renin auf das α_2-Globulin Angiotensinogen und setzt daraus das Dekapeptid Angiotensin I frei. Ein vorwiegend in der Lunge lokalisiertes Enzym ("Converting Enzym") wandelt Angiotensin I in das Oktapeptid Angiotensin II um. Die Halbwertszeit des Renins beträgt im Kreislauf etwa 80 Minuten. Angiotensin II ist der stärkste bekannte endogene Vasokonstriktor. In hoher Dosierung bewirkt es durch Konstriktion der Arteriolen einen Anstieg des systolischen und des diastolischen Blutdruckes. Durch direkte Wirkung stimuliert es in physiologischen Dosen die Aldosteronsekretion aus der Nebennierenrinde. Angiotensin II wird rasch abgebaut. Die Halbwertszeit beträgt 1-2 Minuten. Außer durch Angiotensin II wird die Sekretion des blutdruckstabilisierenden Aldosterons durch Hyperkaliämie (13,14,16,36, 59), durch Hyponatriämie (31,71), ACTH (14,49) und durch Renin stimuliert (38,62).
Das Renin-Angiotensin-System selbst wird einmal intrarenal durch natriumempfindliche Chemorezeptoren der Macula densa-Zellen (4) und durch Barorezeptoren in den afferenten Nierenarteriolen reguliert (76,81). Daneben existiert eine extrarenale Regelung auf humoralem Weg (Katechloamine (1,62,80,85); ADH (82)) und

neural über sympathische Nervenfasern (8, 37, 38). Adrenalin und Noradrenalin steigern die Reninfreisetzung über ß-adrenerge Rezeptoren der reninspeichernden Zellen (60,62,76). Hyperaktivität des Sympathikus führt über adrenerge Fasern am juxtaglomerulären Apparat zu einer vermehrten Reninausschüttung (67, 84,47). Die renale sympathische Nervenaktivität wird durch vom Herzen kommende Vagus fasern gehemmt (23,41,56,57,63).
Vagotomie bewirkt einen Anstieg der Angiotensin II- und der Aldosteronkonzentration im Blut. Über diesen Mechanismus führt sowohl eine Dehnung des linken Vorhofes (7,19,48) als auch eine Blutvolumenzunahme zur Abnahme des sympathischen Nierennervenaktivität und damit des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems. Umgekehrt hat eine Blutvolumenreduktion stimulierenden Einfluß auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (9,18,42,58,64,65,78,83).



Schema I

1.2. Wirkungsweise der Saluretika

1.2.1. Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid gehört zur Gruppe der Thiaziddiuretika. Die Thiazide hemmen die Resorption von Natrium (Na^+) und Chlorid (Cl^-) im frühdistalen Tubulus. Zusätzlich zu ihrem Hauptangriffsort können sie auch im proximalen Tubulus eine Hemmung der Resorption bewirken, wobei dieser Hemmeffekt vom Volumen der Extrazellulärflüssigkeit abhängig ist. Benzothiadiazine verringern die Bildung freien Wassers, so daß ebenfalls eine Wirkung im angrenzenden Schleifenschenkel in Betracht gezogen werden muß. Bei hoher Dosierung wird die Bikarbonatausscheidung geringfügig gesteigert. Auch die Kaliumausscheidung nimmt zu: Die Konzentration von Kalium (K^+) im Endharn wird durch die distale K^+-Sekretion bestimmt. Da sie zum Teil im Austausch mit der Na^+-Resorption erfolgt, wirken die meisten Diuretika kaliuretisch, weil sie das distale Na^+-Angebot erhöhen. Eine direkte periphere Vasodilatation konnte für die Thiazide nicht nachgewiesen werden.

1.2.2. Chlorthalidon

Chlorthalidon ist verwandt mit den Thiaziden und wirkt im Prinzip ähnlich. Es unterscheidet sich von den Thiaziden durch eine deutlich längere Halbwertszeit. Die Wirkungsweise an dem Nephron entspricht der der Thiazide. Chlorthalidon wird aber an den Gewebszellen und

Erythrozyten gebunden und greift in den Stoffwechsel ein. Eine direkte Senkung des peripheren Widerstands konnte für Chlorthalidon gezeigt werden.

1.2.3. Xipamid

Zu den neueren, bisher nicht klassifizierten diuretisch wirksamen Substanzen gehört Xipamid. Seine Wirkungsintensität liegt zwischen Hydrochlorothiazid und Furosemid. Xipamid wurde mit dem Ziel entwickelt, eine Substanz zu finden, die bei großer therapeutischer Wirksamkeit geringe Nebenwirkungen aufweist. Die Wirkungsmechanismen an der Niere entsprechen denen der anderen Sulfonamiddiuretika.

1.2.4. Furosemid

Furosemid gehört zur Gruppe der Schleifendiuretika. Hauptangriffspunkt ist der aufsteigende Schenkel der Henle-Schleife. Der aktive Chloridtransport im Schleifensegment wird gehemmt. Die Folge davon ist eine Abnahme der Verdünnungsfähigkeit der Schleife und eine rasch einsetzende Diurese von Natrium, Kalium,Chlorid und Flüssigkeit. Diese Wirkung ist unabhängig vom pH-wert des Blutes. Die Schleifendiuretika hemmen den tubuloglomerulären Rückkopplungsmechanismus, der an der Regulation der glomerulären Filtrationsrate (GFR) beteiligt ist. Hierdurch wird verhindert, daß die diuretikabedingte Zunahme der frühdistalen Natriumchloridkonzentration der Tubulusflüssigkeit zu einer

Konstriktion der afferenten Arteriole und damit frühzeitig zu einer Abnahme der GFR führt. Die Aufrechterhaltung der Filtrationsrate ist Voraussetzung für die starke diuretische Wirkung von Furosemid. Ob Furosemid neben seiner Wirkung in der Schleife einen zusätzlichen Hemmeffekt am proximalen Tubulus auslöst, hängt neben der verwendeten Dosis vom extrazellulären Flüssigkeitsvolumen und von der Funktion des Nierenparenchyms ab. Bei diuresebedingter Volumenkontraktion kann die proximale Flüssigkeitsresorption unter fortdauernder Furosemideinwirkung sogar ansteigen (20,32). Dieser Effekt läßt sich durch Flüssigkeitszufuhr aufheben. Untersucht man die proximale Resorptionsfähigkeit mit einer von der GFR unabhängigen Methode, findet man nach Furosemidverabreichung eine Hemmung.

1.3. Effekt der Schleifendiuretika und der Benzothiadiazine auf das Renin-Angiotensin- Aldosteron-System (RAAS)

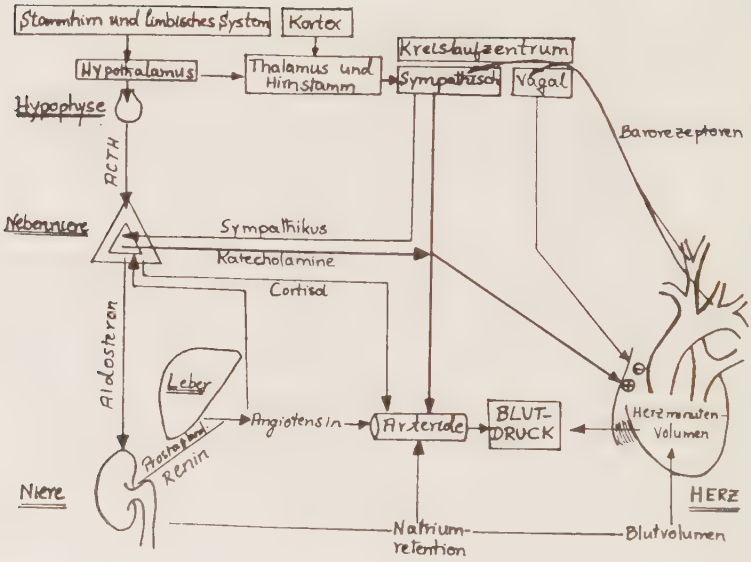
Die Benzothiadiazin- und die Schleifendiuretika bewirken eine erhöhte Natriumkonzentration im distalen Tubulus. Daraus resultiert eine Hyponatriämie, die wiederum eine Hypovolämie zur Folge hat mit korrespondierender Hypotonie, falls die Hyponatriämie nicht durch iatrogene Überwässerung oder den seltenen Fall eines paraneoplastischen Syndroms mit Ausschüttung von Adiuretin bedingt ist. Daraus folgt dann eine Stimulation der Reninsekretion (74). Nach Verabreichung von Furosemid setzt sofort

eine Stimulation der Reninsekretion ein, die durch die diuresebedingte Volumenkontraktion verstärkt wird (83). Der akute Effekt ist mit einer direkten Beeinflussung der renalen Barorezeptoren durch Furosemid bzw. mit einer furosemidbedingten Steigerung der Prostaglandin-E-Bildung erklärt worden (6,24,61, 73,86). Furosemid stimuliert die Prostaglandin-E-Synthese über eine Erhöhung der Konzentration der Arachidonsäure (86).

1.4. Ziel der Untersuchung

Die Thiazid- und die Schleifendiuretika sind in der Lage, den erhöhten Blutdruck zu senken. Nach der heute vorherrschenden Meinung wird die Höhe des Blutdrucks durch verschiedene Faktoren reguliert:

1) Katecholamine werden durch die Einwirkung des bulbären sympathischen Kreislaufzentrums aus der Nebennierenmark freigesetzt und üben je nach ihrer Wirkung auf α- und ß-Rezeptoren eine Gefäßkonstriktion bzw. -dilatation aus.
2) Angiotensin II bewirkt eine Vasokonstriktion mit Blutdruckanstieg und durch Stimulation der Aldosteronabgabe eine vermehrte tubuläre Resorption von Natrium und Wasser.
3) Bei einer relativen Zunahme der intrazellulären Natriumkonzentration und/oder bei einer relativen Erhöhung der extrazellulären Konzentration kommt es zu einer Erhöhung des peripheren vaskulären Widerstands.
4) Die renal bedeutungsvollen Prostaglandine PGE_2 und $PGF_{2\alpha}$ haben unterschiedliche Wirkungen. PGE_2 hat eine dilatierende Wirkung auf arterielle Widerstandsgefäße, schwächt die pressorische Wirkung von Angiotensin II und Noradrenalin ab, hemmt die ADH-Wirkung und scheint den aktiven NaCl-Transport an biologischen Membranen stimulieren zu können. $PGF_{2\alpha}$ dagegen führt zu einer Vasokonstriktion im venösen Bereich und verstärkt die Wirkung von Angiotensin II und Noradrenalin an glatten Muskelzellen.



Schema II: Schematische Darstellung der Regulation des Blutdrucks

Ziel der Untersuchung war, herauszufinden,

ob die gewählten Diuretika in die Steuerungsmechanismen der Blutdruckregulation eingreifen,

ob die Parameter Aldosteron, Renin, Katecholamine, Blutdruck, Blutvolumen (Schema II) sich synchron verhalten,

ob verschiedene Diuretika die untersuchten Größen unterschiedlich intensiv beeinflüssen,

weiterhin, ob sich die Veränderungen dosisabhängig verhalten.

2. METHODIK

2.1. Versuchspersonen

Untersucht wurden zehn gesunde Probanden (5 Männer und 5 Frauen) im Alter zwischen 20 und 40 Jahren, mit einer Größe zwischen 165 cm und 186 cm mit einem Mittelwert von 174,2 cm und mit einem Gewicht zwischen 50 kg und 90 kg mit einem Mittelwert von 67,8 kg.
Die Probanden waren herz-, kreislauf-, nieren- und stoffwechselgesund. Während des Experiments wurde keine besondere Diät eingehalten; die Trinkmenge wurde nicht eingeschränkt. Bei starker Kaliumausscheidung wurden die Probanden mit Kalium-Brausetabletten substituiert.

2.2. Diureseversuch

Diuretika:
1) Furosemid 40 mg/d.
2) Chlorthalidon 50 mg/d.
3) Hydrochlorothiazid 50 mg/d.
4) Xipamid 10, 20 und 40 mg/d.

Jede Versuchsperson vereinnahmte jedes Medikament jeweils eine Woche lang. Vor dem Medikamentenwechsel wurde eine Pause von einer Woche eingehalten. Die Versuche dauerten insgesamt 12 Wochen.
Die Diuretikagabe erfolgte von Sonntag bis Sonntag. Vom Samstag bis Sonntag wurde vom 8 Uhr bis 8 Uhr Urin gesammelt (Ausgangswert).
Das Blut wurde mit Vacutainern (Firma Becton and Dickenson) in Röhrchen abgenommen, die außer für Angiotensin keine gerinnungshemmenden Zusätze

enthielten. Die Tabletteneinnahme erfolgte stets um 8 Uhr morgens. Am 1. Tag wurde das Blut 2, 4, 8 und 12 Stunden nach Einnahme des Medikamentes abgenommen, an den Tagen 2-7 jeweils um 8 Uhr morgens vor der Einnahme der Tabletten.

2.3. Angiotensin I-Bestimmung im Plasma

Die Bestimmung des Angiotensin I erfolgte durch Radioimmunoassay (RIA). Dieses Verfahren ermöglicht eine indirekte Messung der Plasma-Renin-Aktivität (PRA) durch die quantitative Bestimmung des Primärprodukts der Reninaktivität, des Angiotensin I.

2.3.1. Erläuterung des Tests

Angiotensin I wird akkumuliert, indem man endogenes Renin auf das Substrat einwirken lässt. Dabei wird sowohl die Wirkung des Converting Enzyms als auch die von den Angiotensinasen hervorgerufene Proteolyse durch die Zugabe spezieller Enzym-Inhibitoren (EDTA, Dimercaprol, 8-Hydroxychinolen) blockiert. Die Menge an erzeugtem Angiotensin I wird radioimmunologisch gemessen.

2.3.2. Gewinnung der Plasmaproben

Für die Blutproben wurden vorgekühlte Vakuumröhrchen mit EDTA verwendet, um eine End konzentration von 1 mg/ml Blut zu erhalten. Vor dem Zentrifugieren wurden die Proben in einem Eisbad aufbewahrt (etwa 5 Min.). Von den Blutproben wurden jeweils 2 ml in einer auf 4°C abgekühlten Zentrifuge bei 3500 UpM für 1 Minute zentrifugiert. Das klare Plasma wurde abpipettiert und bei -20°C aufbewahrt.

2.3.3. Angiotensin I-Erzeugung

Das Pipettieren erfolgte mit allen Reagenzien und Röhrchen im Eisbad.
Die eingefrorenen Plasmaproben wurden im Kühlschrank bei 4°C aufgetaut. Von jeder Probe wurde 1 ml in ein durchsichtiges Polystyrolröhrchen pipettiert. Dazu wurden 10 µl einer Hydroxychinolenlösung pipettiert. 2 ml des auf pH 6,0 eingestellten Maleat-Puffers wurden jedem Röhrchen beigegeben und alle Röhrchen auf einem Vibrationsmischer gut durchgemischt.
Diese Röhrchen wurden wie folgt nummeriert:
1a, 2a, 3a,.....10a.
Anschließend wurde aus jedem Röhrchen je 1 ml in ein mit der gleichen Nummer aber mit b gekennzeichnetes zweites Röhrchen pipettiert (1a in 1b, 2a in 2b usw.). Die b-Röhrchen wurden eine Stunde lang bei 37°C inkubiert, während die a-Röhrchen in dieser Zeit im Eisbad verblieben.
Nach der Inkubation wurden alle Proben bei -20°C tiefgefroren aufbewahrt, falls nicht sofort das Angiotensin I durch RIA gemessen wurde. Die tiefgefrorenen Proben wurden vor der späteren Bestimmung bei 4°C im Kühlschrank aufgetaut.

2.3.4. Radioimmunoassay (RIA)

Das Pipettieren erfolgte mit allen Röhrchen, Reagenzien und Proben im Eisbad.

1) Es wurden 18 Röhrchen mit den Nummern 1 bis 18 für die Standardkurve und je 2 Röhrchen mit 1a, 1b; 2a, 2b; 3a, 3b usw. für jede klinische Probe nummeriert.

2) Die Reagenzien wurden wie folgt pipettiert:

Alle Volumina in Mikroliter (µl).

Röhrchen	Assay-puffer	5% BSA	Standard	Probe	Tracer	Anti-serum
1, 2 Gesamt-zähl-kontrolle	1600	-	-	-	100	-
3,4 Blank	500	100	-	-	100	-
5,6 "0" Standard	-	100	-	-	100	500
7 - 18 Standard	-	-	100	-	100	500
1a - 10a 4°C	-	-	-	100	100	500
1b - 10b 37°C	-	-	-	100	100	500

3) Alle Röhrchen wurden etwa 5 Sekunden auf einem Vibrationsmischgerät gut durchgemischt.

4) Alle Röhrchen wurden 24 Stunden lang im Kühlschrank bei 4°C inkubiert.

5) Nach der Inkubation wurden die Proben in das Eisbad zurück gebracht und 1 m der Aktivkohlesuspension in jedes Röhrchen Pipettiert. Während des Pipettierens wurde die Aktivkohlesuspension auf einem Magnetrührgerät gerührt.

6) Alle Röhrchen wurden auf einem Vibrationsmischer durchgemischt und anschließend für 20 Minuten bei 4°C und 3500 UpM zentrifugiert.
7) Die überstehende Fraktion eines jeden Röhrchens wurde zur ^{125}I-Aktivitätsmessung in ein mit der gleichen Nummer markiertes Röhrchen abgegossen. Das an Antikörper gebundene Angiotensin I befand sich in der überstehenden Fraktion, während das ungebundene Angiotensin I an der Aktivkohle haftet.
8) Die Röhrchen wurden dann in einem Gamma-Szintillationszähler für 1 Minute gezählt.

2.3.5. Die Errechnung der Unbekannten

1) Aus den doppelt getesteten Gesamtzählkontrollen, Blanks und Standardlösungen wurde die durchschnittliche Zählrate/Minute errechnet.
2) Berechnung der Nettozählrate:

Nettozählrate = Jeweilige Zählrate - Blank

3) Die Nettozählrate wurde für jede Probe in % der Gesamtzählrate ausgedrückt.

$$\% \text{ gebunden} = \frac{\text{Durchschnittsnettozählrate}}{\text{Durchschnittl.Nettogesamtzählrate}} \times 100$$

4) Auf einem semilogarithmischen Millimeterpapier wurde die Eichkurve erstellt. Die gebundenen Werte eines jeden Standards in Prozent wurden auf der Ordinate und die Menge des Angiotensin I auf der Abszisse aufgetragen.
5) Die Menge an Angiotensin I, die in jeder Probe enthalten ist, wurde durch Interpolation der Standardkurve bestimmt.

6) Umrechnung des Angiotensin I auf ng/ml/h.

100 µl, 4°C Probe = ... ng x 30 = ...ng/ml/h
100 µl, 37°C Probe = ... ng x 30 = ...ng/ml/h

7) Errechnung der Plasmareninaktivität (PRA):

37°C Probe (ng/ml/h) - 4°C Probe (ng/ml/h)

2.4. Aldosteron-Bestimmung im Urin

2.4.1. Aldosteron wurde durch Radioimmunoassay (RIA) bestimmt. Zur Bestimmung im Urin wurden 2 ml des über 2, 12 oder 24 Stunden gesammelten Urins zunächst vorextrahiert und hydrolysiert. Anschließend erfolgte eine zweite Extraktion und die Durchführung des RIAs.
Der Test basiert auf der Konkurrenz zwischen nicht markiertem Aldosteron (Probanden-Aldosteron) und mit I-125-markiertem Aldosteron um die Bindung an die gebildeten aldosteronspezifischen Antikörper. Die freien Komponenten werden durch Fällung mit Dextrankohle von den an die Antikörper gebundenen Komponenten getrennt und die Radioaktivität im Überstand gemessen.

2.4.2. Vorextraktion von Urinproben

a) 2 ml jedes 2, 12 oder 24 Stunden-Urins und 6 ml Dichlormethan wurden in siliconisierte Glasröhrchen gegeben und am Vibrationsmischer gut durchgemischt.
b) Alle Röhrchen wurden 5 Minuten bei 3500 UpM zentrifugiert.
c) 1 ml der oberen Urin-Schicht wurde in einen

gleich beshrifteten Satz frischer Röhrchen überführt.

2.4.3. Extraktion von Urinproben

a) Um in den Urinproben einen pH-Wert von 1,0± 0,2 zu erhalten, wurden 100 µl einer 3,2 N HCl-Lösung zu jeder vorextrahierten Urinprobe (1ml) pipettiert, am Vibrationsmischer gut durchgemischt und 24 Stunden lang bei Raumtemperatur (20°C) lichtgeschützt inkubiert.

b) Nach der Inkubation wurden jedem Röhrchen 7 ml Dichlormethan zupipettiert. Danach wurden alle Röhrchen für 1 Min. am Vibrationsmischer gut gemischt.

c) Alle Röhrchen wurden anschließend für 5 Min. bei 3500 UpM zentrifugiert.

d) Von der oberen wässrigen Schicht wurden 5 ml in ein entsprechend (gleich) markiertes Glasröhrchen überführt.

e) Die Probenextrakte wurden in einen Heizblock (bei 40°C) gestellt und das Dichlormethan verdampft. Dabei wurde über einen Verteiler Luft in die Röhrchen geblasen.

f) Nach vollständiger Verdampfung wurde jedem Röhrchen 10 ml Boratpuffer zugegeben und am Vibrationsmischer gut geschüttelt (etwa 1 Min.).

g) Jeweils 100 µl der aufgelösten Extrakte wurden mit 1 ml Boratpuffer verdünnt.

h) Zur radioimmunologischen Bestimmung wurden 500 µl der verdünnten Extrakte genommen.

2.4.4. Vorbereiten der Urinstandards

Die gelieferte Standardlösung wurde zunächst mit 10 ml Boratpuffer aufgelöst. Dieser aufgelöste Urinstandard enthielt 1600 pg Aldosteron/ml. Diese Lösung wurde wie folgt in 6 weitere Konzentrationen verdünnt:

a) Sechs Röhrchen wurden mit D 1 bis D 6 beschriftet.
b) 0,5 ml Boratpuffer wurde in D 1 bis D 6 gegeben.
c) 0,5 ml des Urinstandards wurde in D 1 gegeben und am Vibrationsmischer geschüttelt.
d) 0,5 ml aus D 1 wurde in D 2 pipettiert und gut gemischt. Weiter wurden 0,5 ml aus dem vorherigen in das folgende Röhrchen gegeben bis D 6. Von D 6 wurden 0,5 ml weggeschüttet.

2.4.5. Testansatz und -durchführung

Die Teströhrchen wurden wie folgt beschriftet:

Urinstandards	-	C 1 bis C 6
Probandenproben	-	P 1 bis P 6
Maximale Bindung	-	MB
Blank	-	B

Das Pipettieren erfolgte bei Zimmertemperatur.

Die Reagenzien wurden wie folgt pipettiert:

Alle Mengen in Mikroliter (µl).

Röhrchen	Borat-puffer	Standard	Aldosteron	Aldosteron-Antiserum
MB 1-MB 2	500	-	50	50
Blank	500	-	50	-
Urin-Standards C 1-C 6	400	100	50	50
Probanden-Proben P 1-P 10	-	500	50	50

a) Alle Röhrchen wurden gut durchgemischt und für 2 Stunden bei Raumtemperatur und anschließend für 25 Min. im Eisbad (bei 0°C - 4°C) inkubiert.
b) Nach der Inkubation wurden jedem Röhrchen 200 µl Dextran-Kohle-Suspension zugegeben. Während des Pipettierens wurde Dextran-Kohle mit Magnetrührer durchgemischt.
c) Alle Röhrchen wurden gut durchgemischt und für 5 Min. zurück ins Eisbad gestellt.
d) Alle Röhrchen wurden 20 Min. bei 3500 UpM zentrifugiert.
e) Der Überstand wurde dann in ein gleich beschriftetes Zählröhrchen pipettiert.
f) Die Radioaktivität der Überstände wurde 1 Min. lang im Gammaszintillationszähler gemessen.

2.4.6. Berechnung der Aldosteron-Konzentration im Urin

a) Aus der doppelt gemessenen MB-Zählrate wurde die durchschnittliche Zählrate/Min. errechnet.

b) Die Nettozählrate wurde folgendermaßen errechnet:

Jeweilige Zählrate (MB, B, C 1-C 6, P 1-P 6) —— Blank

c) Bezogen auf den Nettowert von Maximalbindung wurde aus den Nettowerten für jeden Standard und Probe die Bindung in Prozent berechnet.

$$\% \text{ Bindung} = \frac{\text{durchschnittl. Nettozählrate}}{\text{durchschnittl. Nettozählrate von Maximalbindung}} \times 100$$

d) Auf einem logit-log-Papier wurden auf der Ordinate die %-Bindungswerte der Standards und auf der Abszisse die Aldosteronkonzentrationen (in pg/Röhrchen) eingetragen.

e) Die Aldosteronkonzentration wurde nach der folgenden Formel berechnet:

$$X = 308 \times U \times T \times 10^{-6}$$

T = Aldosteronwert (Probandenwert) aus der Eichkurve in pg/Röhrchen.

U = Volumen des gesammelten Probandenurin in ml.

X = ... g/24 Stunden.

2.5. Bestimmung der Plasma- und Urinosmolalität

Die Plasma- und Urinosmolalität wurde durch Gefrierpunktserniedrigung mit dem Gerät von KNAUER, Typ Halbmicro-Osmometer bestimmt. Für jede Bestimmung wurde jeweils 0,15 ml Plasma bzw. Urin genommen.

2.6. Plasma- und Urin-pH-Bestimmung

Die Plasma-pH wurde mit einem Blugasanalysator von Radiometer bestimmt. Der Urin-pH wurde mit einem pH-Meter von Orion Research Microprocessor Ionalyzer/901 gemessen.

2.7. Bestimmung der Elektrolyte Natrium und Kalium im Plasma und im Urin

Natrium und Kalium wurden flammenphotometrisch mit dem Gerät IL-Cal Flame Photometer 743 bestimmt. Für jede Bestimmung wurde 1 ml Urin bzw. Plasma benutzt.

2.8. Chloridbestimmung im Plasma und im Urin

Chlorid wurde mit der Chloridtitrator Radiometer Copenhagen BMS 2 MK 2 Blood Microsystem bestimmt. Für jede Bestimmung wurden 20 µl Urin bzw. Plasma eingesetzt.

2.9. Bestimmung der Katecholamine im Plasma

Die Katecholamine wurden radioenzymatisch, durch ^{3}H-Methylierung und nachfolgender Dünnschicht-Chromatographie bestimmt. Die radioenzymatische Bestimmung beruht auf der Übertragung einer radioaktiv markierten Methylgruppe auf Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin. Diese

Übertragung wird katalysiert durch die Katechol-O-Methyltransferase in Anwesenheit von Mg^{++}. Die Methylgruppe wird von S-Adenosyl-L-Methionin (SAM) abgegeben. Die Reaktionsprodukte sind Metanephrine, Normetanephrine und Methoxytyramin, die stabil, leicht trennbar und meßbar sind.

Die Spezifität der Katecholamintrennung ließ sich aus einer Vierfachbestimmung wie folgt ermitteln:

Noradrenalinaktivität findet man zu:
96,74% im unteren, Noradr.-Spot,
2,79% im mitteleren, Adren.-Spot,
0,47% im oberen, Dopamin-Spot wieder.

Adrenalinaktivität findet man zu:
0,95% im unteren, Noradr.-Spot,
98,58% im mittleren, Adren.-Spot,
0,47% im oberen, Dopamin-Spot wieder.

Dopaminaktivität findet man zu:
0,29% im unteren, Noradr.-Spot,
0,29% im mittleren, Adren.-Spot,
99,42% im oberen, Dopamin-Spot wieder.

3. ERGEBNISSE

3.1. Urinmenge (Abbildung 1)

Urinmenge bei einwöchiger Einnahme von Hydrochlorothiazid, Furosemid, Chlorthalidon, Xipamid 10, 20 und 40 mg:

Hydrochlorothiazid bewirkte einen Anstieg der Urinmenge von einem Ausgangswert von 1320±165 ml/d auf 2400±197 ml innerhalb von 12 Stunden am 1. Tag. Am 2. Tag war noch eine gering erhöhte Diurese von 1560±150 ml zu beobachten. Vom 3. bis zum 6. Tag wurden ohne wesentliche Änderung zwischen 1400±110 ml und 1500±180 ml ausgeschieden.

Die Ausgangsmenge vor Chlorthalidoneinnahme betrug 1240±160 ml/d. Chlorthalidon bewirkte einen starken Anstieg der Urinmenge von 2514± 140 ml innerhalb der ersten 12 Stunden am 1. Tag der Einnahme. Vom 2. bis zum 6. Tag blieb die Urinausscheidung konstant. Die Werte bewegten sich zwischen 1530±120 ml am 5. Tag und 1800± 160 ml am 4. Tag.

Die 24-Stunden-Urinmenge vor der Einnahme von Furosemid betrug 1160±110 ml. Nach der Einnahme wurde eine Menge von 2517±254 ml innerhalb von 12 Stunden am 1. Tag ausgeschieden. Am 2. Tag fiel die Diurese auf 1790±140 ml ab und blieb bis zum 4. Tag konstant. Am 5. Tag war wieder ein leichter Anstieg auf 2160±230 ml zu beobachten. Am 6. Tag wurden 1810±260 ml ausgeschieden.

Vor der Einnahme von Xipamid 10 wurde eine Urinmenge von 1310±110 ml/d ausgeschieden. Xipamid 10 bewirkte einen Anstieg auf 2349±130 ml innerhalb von 12 Stunden am 1. Tag. Vom 2. Tag an ging die Diurese leicht zurück und betrug 1570±130 ml. Sie blieb bis zum 6. Tag relativ konstant. Zwischen 3. und 6. Tag wurde eine Urinmenge von 1320±140 ml und 1640±190 ml ausgeschieden.

Xipamid 20 verursachte einen Anstieg der Urinmenge von einem Ausgangswert von 1250±130 ml/d auf 2705±179 ml innerhalb von 12 Stunden am 1. Tag. Danach wurde keine signifikante Steigerung der Diurese beobachtet. Die Urinmengen lagen vom 2. bis zum 6. Tag zwischen 1530±189 ml und 1830±210 ml am 6. Tag.

Xipamid 40 bewirkte einen signifikanten Anstieg der Urinmenge von einem Ausgangswert von 1230±130 ml auf 2815±226 ml innerhalb von 12 Stunden am 1.Tag. Vom 2. bis zum 6. Tag war kein signifikanter Anstieg der Urinausscheidung zu beobachten. Die Werte lagen zwischen 1590±160 ml (3. Tag) und 1890±180 ml (2. Tag).

Xipamid 20 und 40 mg lösten die stärkste Diurese innerhalb von 12 Stunden nach der Einnahme aus.

Alle experimentellen Ergebnisse sind in der Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1: Urinmenge

Einheiten in (ml)

Zeit	Hydrochloro-thiazid	Chlorthalidon	Furosemid
1.Tag:			
0.Std.	1320±165	1240±160	1160±110
2.Std.	211±26	227±28	501±119
4.Std.	344±72	346±46	883±129
8.Std.	675±86	601±92	443±92
12.Std.	1170±160	1340±92	690±160
2.Tag	1560±140	1730±210	1790±140
3.Tag	1400±110	1710±240	1720±180
4.Tag	1480±100	1800±160	1790±150
5.Tag	1500±110	1530±120	2160±230
6.Tag	1500±180	1760±230	1810±260

Zeit	Xipamid 10	Xipamid 20	Xipamid 40
1.Tag:			
0.Std.	1310±110	1250±130	1230±130
2.Std.	185±17	225±33	250±36
4.Std.	339±56	336±54	386±87
8.Std.	735±61	750±78	819±130
12.Std.	1090±100	1394±149	1360±160
2.Tag	1570±130	1668±155	1890±180
3.Tag	1320±140	1530±189	1590±160
4.Tag	1510±160	1550±220	1710±170
5.Tag	1550±180	1670±210	1650±130
6.Tag	1640±190	1830±210	1610±240

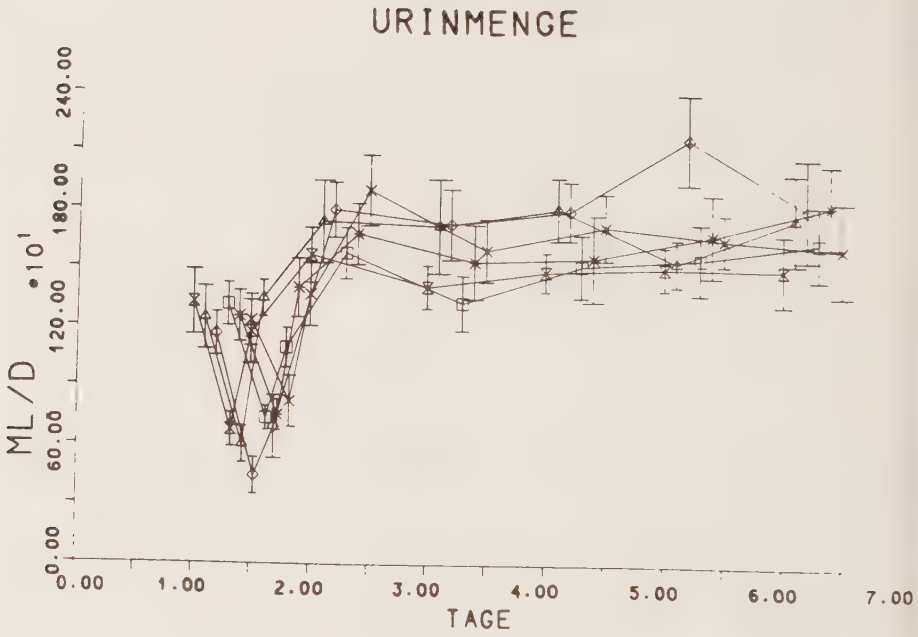


Abb. 1: Urinmenge bei einwöchiger Einnahme von Hydrochlorothiazid, Chlorthalidon, Furosemid, Xipamid 10, 20 und 40 mg.

ERLÄUTERUNG DER SYMBOLIK

1. Hydrochlorothiazid 50 mg: ⧖
2. Chlorthalidon 50 mg: △
3. Furosemid 40 mg: ◇
4. Xipamid 10 mg: □
5. Xipamid 20 mg: ✱
6. Xipamid 40 mg: X

3.2. Plasmaosmolalität (Abbildung 2)

Plasmaosmolalität bei einwöchiger Einnahme von Hydrochlorothiazid, Chlorthalidon, Furosemid, Xipamid 10, 20 und 40 mg:

Vor der Einnahme von Hydrochlorothiazid wurde eine Plasmaosmolalität von 295±2 mosm/ kg erhalten. Nach der Einnahme blieb die Plasmaosmolalität nahezu konstant. Die Werte bewegten sich zwischen 288±2 mosm/kg (in der 4. Stunde am 1. Tag) und 295±2 mosm/kg (am 6. Tag).

Der Ausgangswert vor der Einnahme von Chlorthalidon betrug 298±1 mosm/kg. In den ersten 12 Stunden am 1. Tag nach der Einnahme wurde keine große Verschiebung der Osmolalität vom Ausgangswert beobachtet. Die Werte lagen zwischen 292±2 mosm/kg und 301±4 mosm/kg. Auch in den folgenden fünf Tagen bewirkte Chlorthalidon keine wesentliche Änderung der Plasmaosmolalität.

Vor der Einnahme von Furosemid wurde eine Plasmaosmolalität von 298±2 mosm/kg bestimmt. In den ersten 12 Stunden nach der Einnahme am 1. Tag hat sich die Osmolalität nicht wesentlich vom Ausgangswert geändert. Die Werte bewegten sich zwischen 294±2 mosm/kg und 296±4 mosm/kg. Am 2. Tag kam es zu einem leichten Abfall auf 292±2 mosm/kg. Vom 3. bis zum 5. Tag war die Osmolalität nahezu konstant.

Der Ausgangswert vor der Einnahme von Xipamid 10 war 297±2 mosm/kg. Nach der Einnahme änderte sich die Plasmaosmolalität nicht wesentlich vom Ausgangswert. Die Werte lagen zwischen 291±3 mosm/kg (am 6. Tag) und 295±1 mosm/kg (in der 2. Stunde am 1. Tag).

Der Ausgangswert vor der Einnahme von Xipamid 20 war 299±2 mosm/kg. Nach der Einnahme bewegten sich die Werte nahezu konstant zwischen 291± 1 mosm/kg (am 2. Tag) und 295±2 mosm/kg (am 3. Tag).

Vor Einnahme von Xipamid 40 wurde eine Plasmaosmolalität von 299±1 mosm/kg bestimmt. In den ersten 12 Stunden nach Einnahme wurde keine große Schwankung beobachtet. Am 2. Tag fiel sie leicht auf 291±1 mosm/kg ab um am 3. Tag wieder nahezu auf dem Ausgangswert anzusteigen (296±2 mosm/kg). An den folgenden Tagen blieb sie relativ konstant und zeigte keine signifikante Änderung vom Ausgangswert.

Alle experimentelle Ergebnisse sind in der Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2: Plasma Osmolalität

Einheiten in (mosm/kg)

Zeit	Hydrochloro-thiazid	Chlorthalidon	Furosemid
1.Tag:			
0.Std.	295±2	298±1	298±2
2.Std.	294±2	301±4	296±4
4.Std.	288±2	292±2	294±2
8.Std.	295±3	295±1	296±2
12.Std.	294±2	295±1	295±2
2.Tag	294±2	297±4	292±2
3.Tag	294±2	296±1	295±2
4.Tag	294±1	290±3	294±3
5.Tag	292±1	295±3	294±2
6.Tag	295±2	292±3	296±3

Zeit	Xipamid 10	Xipamid 20	Xipamid 40
1.Tag:			
0.Std.	297±2	299±2	299±1
2.Std.	295±1	298±2	297±3
4.Std.	293±2	293±3	292±2
8.Std.	294±2	294±2	297±2
12.Std.	294±1	296±2	296±2
2.Tag	292±2	292±1	291±1
3.Tag	294±1	295±2	296±2
4.Tag	291±2	292±3	294±2
5.Tag	292±2	294±2	291±4
6.Tag	291±3	294±3	292±2

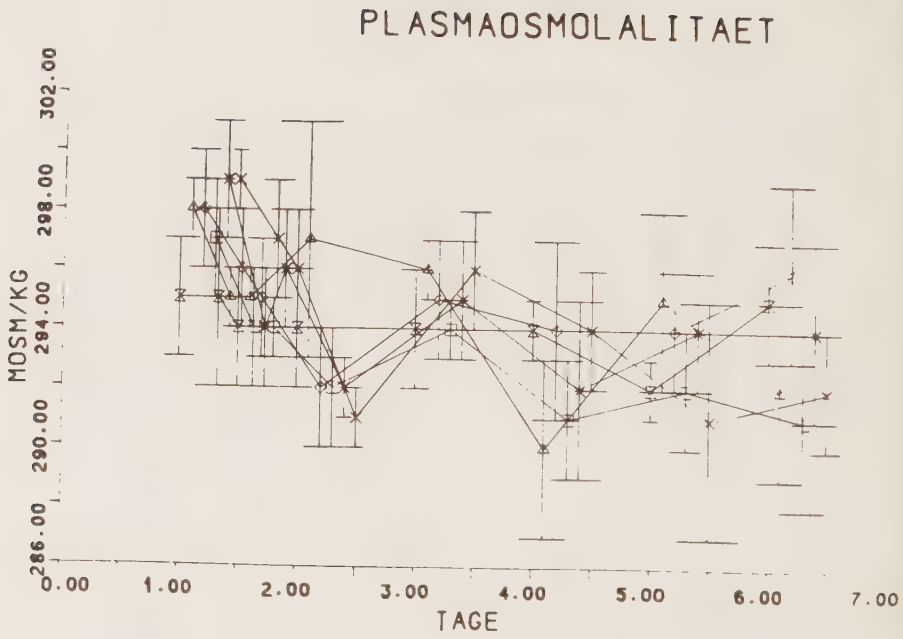


Abb. 2: Plasmaosmolalität bei einwöchiger Einnahme von Hydrochlorothiazid, Chlorthalidon, Furosemid, Xipamid 10, 20 und 40 mg.

ERLÄUTERUNG DER SYMBOLIK

1. Hydrochlorothiazid 50 mg: ⧖
2. Chlorthalidon 50 mg: △
3. Furosemid 40 mg: ◇
4. Xipamid 10 mg: □
5. Xipamid 20 mg: ✱
6. Xipamid 40 mg: X

3.3. Urinosmolalität (Abbildung 3)

Urinosmolalität bei einwöchiger Einnahme von Hydrochlorothiazid, Chlorthalidon, Furosemid, Xipamid 10, 20 und 40 mg:

Vor der Einnahme von Hydrochlorothiazid wurde eine Urinosmolalität von 835±97 mosm/kg bestimmt. Von der 2. bis zur 12. Stunde bewegten sich die Werte zwischen 198±48 mosm/kg und 611±49 mosm/kg. Vom 2. bis zum 6. Tag wurden keine signifikante Schwankungen der Osmolalität beobachtet. Die Werte lagen zwischen 848±73 mosm/kg und 985± 108 mosm/kg.

Der Ausgangswert vor der Einnahme von Chlorthalidon war 832±47 mosm/kg. 2 Stunden nach der Einnahme wurde eine Urinosmolalität von 343±99 mosm/kg bestimmt. Bis zur 8. Stunde unterschied sie sich nicht vom 2-Stundenwert und stieg leicht auf 694±66 mosm/kg in der 12.Stunde an. Chlorthalidon bewirkte vom 2. bis zum 6. Tag keine signifikante Änderung der Urinosmolalität. Die Werte bewegten sich zwischen 771±92 mosm/kg und 1026±92 mosm/kg.

Vor der Einnahme von Furosemid wurde eine Urinosmolalität von 868±53 mosm/kg bestimmt. Am 1. Tag 2 Stunden nach der Einnahme fiel sie wie bei Hydrochlorothiazid und Chlorthalidon auf 319±84 mosm/kg ab und blieb nahezu konstant bis zur 8. Stunde. In der 12. Stunde wurde eine Urinosmolalität von 597±97 mosm/kg gemessen. Vom 2. bis zum 6. Tag der Einnahme war keine signifikante Änderung der Werte zu beobachten. Sie lagen zwischen 767±111 mosm/kg und 1007±

Vor der Einnahme von Xipamid 10 betrug die Urinosmolalität 847±97 mosm/kg. In der 2. Stunde nach der Einnahme ist sie auf 194± 67 mosm/kg abgefallen und blieb nahezu konstant bis zur 8. Stunde. In der 12. Stunde stieg sie auf 670±79 mosm/kg an. Xipamid 10 bewirkte keine signifikanten Schwankungen der Urinosmolalität vom 2. bis zum 6. Tag. Die Werte bewegten sich zwischen 860±107 mosm/kg und 1058±135 mosm/kg.

Vor der Einnahme von Xipamid 20 wurde eine Urinosmolalität vom 808±69 mosm/kg ermittelt. In der 2. Stunde nach der Einnahme fiel sie auf 232±72 mosm/kg ab. In der 12. Stunde stieg sie auf 706±58 mosm/kg an. Sonst änderten sich die Werte vom 2. bis zum 6. Tag nicht wesentlich im Vergleich zum Ausgangswert. Sie lagen zwischen 765±73 mosm/kg und 928±68 mosm/kg.

Vor der Einnahme von Xipamid 40 wurde eine Urinosmolalität vom 880±65 mosm/kg bestimmt. Wie bei den anderen Diuretika fiel die Osmolalität in der 2. Stunde nach der Einnahme auf 255± 68 mosm/kg ab. In der 12. Stunde stieg sie wieder auf 772±98 mosm/kg an. Auch nach der Einnahme von Xipamid 40 wurde keine signifikante Änderung der Osmolalität zwischen 2. und 6. Tag beobachtet. Die Werte lagen zwischen 942±101 mosm/kg und 1062±144 mosm/kg.

Alle experimentellen Ergebnisse sind in der Tabelle 3 zusammengestellt.

Tabelle 3: Urinosmolalität

Einheiten in (mosm/kg)

Zeit	Hydrochloro-thiazid	Chlorthalidon	Furosemid
1.Tag:			
0.Std.	835±97	832±47	868±53
2.Std.	198±48	343±99	319±84
4.Std.	158±20	306±64	315±34
8.Std.	284±24	384±63	298±51
12.Std.	611±49	694±66	597±97
2.Tag	900±94	943±122	932±125
3.Tag	848±73	1026±92	877±97
4.Tag	862±71	945±101	871±91
5.Tag	985±108	771±92	1007±148
6.Tag	964±80	937±72	767±111

Zeit	Xipamid 10	Xipamid 20	Xipamid 40
1.Tag:			
0.Std.	847±97	808±69	880±65
2.Std.	194±67	232±72	255±68
4.Std.	213±40	254±58	295±63
8.Std.	335±22	329±32	396±48
12.Std.	670±79	706±58	772±98
2.Tag	985±113	928±68	1062±144
3.Tag	902±121	765±73	1000±130
4.Tag	860±107	822±63	961±116
5.Tag	1002±127	802±90	942±101
6.Tag	1058±135	897±181	943±181

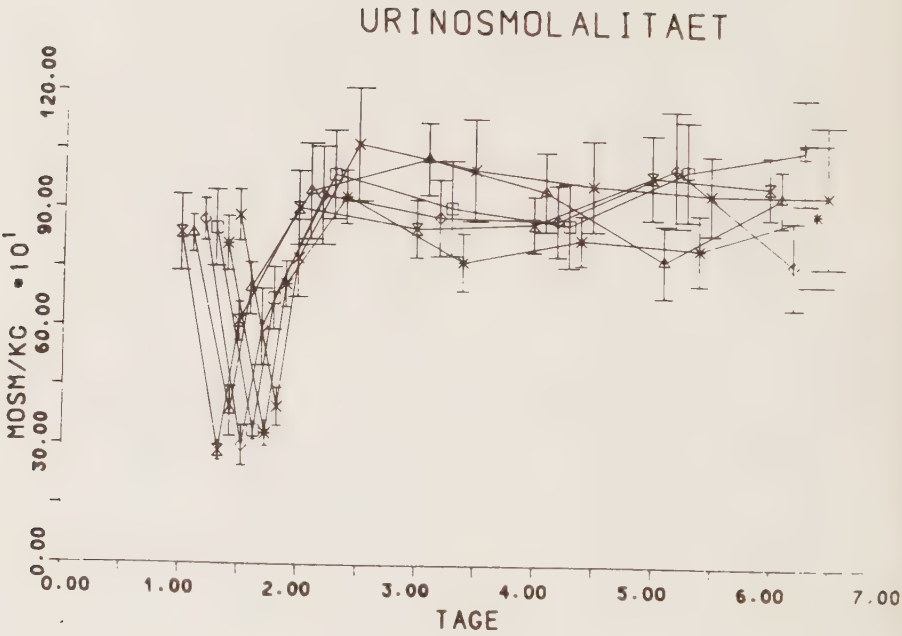


Abb. 3: Urinosmolalität bei einwöchiger Einnahme von Hydrochlorothiazid, Chlorthalidon, Furosemid, Xipamid 10, 20 und 40 mg.

ERLÄUTERUNG DER SYMBOLIK

1. Hydrochlorothiazid 50 mg: ⧖
2. Chlorthalidon 50 mg: △
3. Furosemid 40 mg: ◇
4. Xipamid 10 mg: □
5. Xipamid 20 mg: ✱
6. Xipamid 40 mg: X

3.4. Plasma-Renin-Aktivität (PRA) - (Abbildung 4)

Plasma-Renin-Aktivität (PRA) bei einwöchiger Einnahme von Hydrochlorothiazid, Chlorthalidon, Furosemid, Xipamid 10, 20 und 40 mg:

Vor der Einnahme von Hydrochlorothiazid wurde eine PRA von 0,88±0,16 ng/ml/h bestimmt. Bis zur 12. Stunde am 1. Tag nach der Einnahme wurde kein signifikanter Anstieg der PRA beobachtet. Erst am 2. Tag kam es zu einem signifikanten Anstieg auf 4,14±0,99 ng/ml/h. Vom 3. bis zum 6. Tag blieb die PRA nahezu konstant. Die Werte bewegten sich zwischen 3,59±0,68 ng/ml/h und 4,85±1,27 ng/ml/h.

Vor der Einnahme von Chlorthalidon wurde eine PRA von 1,39±0,24 ng/ml/h bestimmt. Nach der Einnahme bewirkte Chlorthalidon keinen signifikanten Anstieg der PRA in den ersten 12 Stunden am 1. Tag. Am 2. Tag kam es zu einem signifikanten Anstieg auf 4,39±0,38 ng/ml/h. Es kam zum weiteren signifikanten Anstieg der PRA vom 3. bis zum 6. Tag. Der höchste Wert von 10,76± 2,07 ng/ml/h wurde am 4. Tag gefunden.

Vor der Einnahme von Furosemid betrug der Ausgangswert 2,06±0,55 ng/ml/h. Furosemid bewirkte erst am 3. Tag einen signifikanten Anstieg der PRA auf 4,72±1,34 ng/ml/h. Am 4. Tag stieg die PRA weiter auf 5,69±1,30 ng/ml/h an. Am 5. und am 6. Tag wurde keine signifikante Änderung beobachtet.

Vor der Einnahme von Xipamid 10 betrug die PRA 1,81±0,76 ng/ml/h. Am 2. Tag kam es zu einem Anstieg auf 3,66±0,69 ng/ml/h. Vom 3. bis zum 6. Tag stieg die PRA signifikant an und erreichte den höchsten Wert von 10,93±1,60 ng/ml/h am 5. Tag.

Der Ausgangswert vor der Einnahme von Xipamid 20 war 1,45±0,26 ng/ml/h. Die Werte lagen in den ersten 12 Stunden zwischen 1,53±0,31 ng/ml/h und 2,20±0,47 ng/ml/h. Vom 2. bis zum 5. Tag nahm die PRA signifikant zu. Am 5. Tag wurde der höchste Wert von 12,99±0,21 ng/ml/h bestimmt.

Vor der Einnahme von Xipamid 40 wurde eine PRA von 1,19±0,23 ng/ml/h bestimmt. Nach der Einnahme am 1. Tag bewegten sich die Werte zwischen 1,15±0,18 ng/ml/h und 2,20±0,32 ng/ml/h. Am 2. Tag kam es zu einem signifikanten Anstieg auf 7,35±1,15 ng/ml/h. Bis zum 5. Tag nahm die PRA ständig zu. Die Werte lagen zwischen 9,37± 1,19 ng/ml/h und 13,57±1,53 ng/ml/h (am 4. Tag). Xipamid 40 bewirkte den höchsten Anstieg der PRA.

Alle experimentellen Ergebnisse sind in der Tabelle 4 zusammengestellt.

Tabelle 4: Plasma Renin Aktivität

Einheiten in (ng/ml/h)

Zeit	Hydrochloro-thiazid	Chlorthalidon	Furosemid
1.Tag:			
0.Std.	0,88±0,16	1,39±0,24	2,06±0,55
2.Std.	1,09±0,23	1,41±0,23	2,88±0,91
4.Std.	1,55±0,38	1,23±0,19	3,52±1,08
8.Std.	1,34±0,20	1,19±0,14	2,44±0,51
12.Std.	1,12±0,20	1,83±0,32	2,41±0,56
2.Tag	4,14±0,99	4,39±0,38	2,69±0,48
3.Tag	3,59±0,68	7,19±1,43	4,72±1,34
4.Tag	4,48±0,88	10,76±2,07	5,69±1,30
5.Tag	4,85±1,27	9,39±1,14	3,55±0,92
6.Tag	3,67±0,77	9,44±1,83	3,41±0,96

Zeit	Xipamid 10	Xipamid 20	Xipamid 40
1.Tag:			
0.Std.	1,81±0,76	1,45±0,26	1,19±0,23
2.Std.	1,50±0,37	1,53±0,31	1,15±0,18
4.Std.	1,56±0,57	1,51±0,29	2,00±0,54
8.Std.	1,57±0,39	2,03±0,40	2,02±0,31
12.Std.	1,62±0,44	2,20±0,47	2,20±0,32
2.Tag	3,66±0,69	6,78±1,09	7,35±1,15
3.Tag	7,29±1,29	10,31±1,05	9,37±1,19
4.Tag	8,36±1,26	11,24±1,12	13,57±1,53
5.Tag	10,93±1,60	12,99±0,21	12,85±2,33
6.Tag	6,17±1,11	9,18±1,24	9,85±1,13

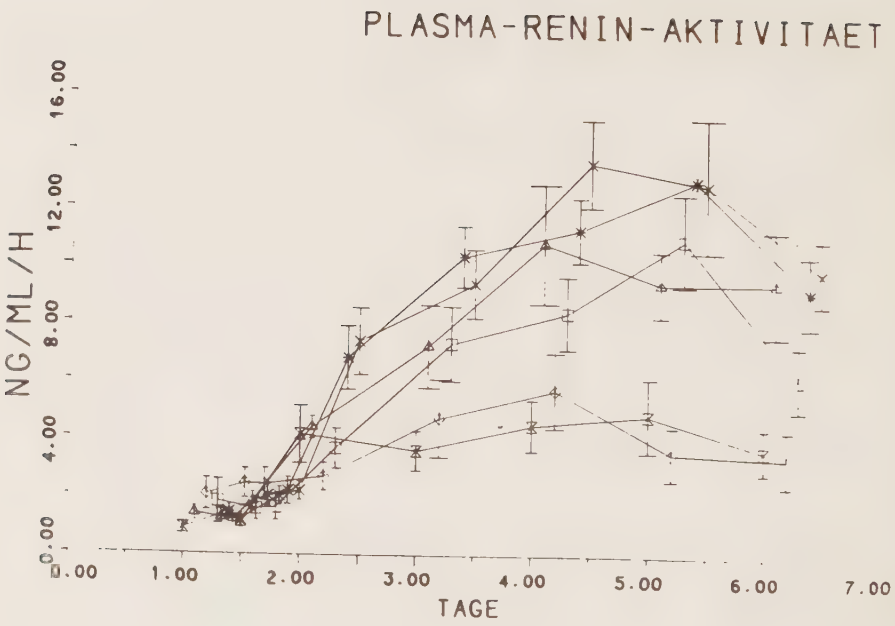


Abb. 4: Plasma-Renin-Aktivität bei einwöchiger Einnahme von Hydrochlorothiazid, Chlorthalidon, Furosemid, Xipamid 10, 20 und 40 mg.

ERLÄUTERUNG DER SYMBOLIK

1. Hydrochlorothiazid 50 mg: ⧖
2. Chlorthalidon 50 mg: △
3. Furosemid 40 mg: ◇
4. Xipamid 10 mg: □
5. Xipamid 20 mg: ✱
6. Xipamid 40 mg: X

3.5. Elektrolyte im Plasma

3.5.1. Plasmanatriumkonzentration (Abbildung 5)

Natrium-Konzentration im Plasma bei einwöchiger Einnahme von Hydrochlorothiazid, Chlorthalidon, Furosemid, Xipamid 10, 20 und 40 mg:

Der Ausgangswert vor der Einnahme von Hydrochlorothiazid betrug 141,3±0,7 mmol/l. Die Plasmanatriumkonzentration blieb nach der Einnahme nahezu konstant. Die Werte lagen in den ersten 12 Stunden am 1. Tag zwischen 141,0±0,5 mmol/l in der 4. Stunde und 142,0±1,0 mmol/l in der 2. Stunde. Vom 2. bis zum 6. Tag bewegten sich die Werte zwischen 141,0±0,6 mmol/l und 141,7± 0,7 mmol/l.

Vor der Einnahme von Chlorthalidon wurde eine Plasmanatriumkonzentration von 143,3±1,1 mmol/l bestimmt. Nach der Einnahme wurde an allen Versuchstagen keine signifikante Änderung der Plasmanatriumkonzentration beobachtet. Vom 2. bis zum 6. Tag lagen die Werte zwischen 139,6±0,9 mmol/l und 141,7±1,0 mmol/l.

Der Ausgangswert vor der Einnahme von Furosemid betrug 142,2±0,6 mmol/l. Nach der Einnahme blieb die Plasmanatriumkonzentration an allen Versuchstagen nahezu konstant. Die Werte bewegten sich

in den ersten 12 Stunden am 1. Tag zwischen 142,6±0,5 mmol/l und 143,7±0,9 mmol/l. Vom 2. bis zum 6. Tag lagen die Werte zwischen 141,4± 0,2 mmol/l und 142,6±0,3 mmol/l.

Der Ausgangswert vor der Einnahme von Xipamid 10 betrug 143,4±0,6 mmol/l. Nach der Einnahme wurde wie bei den anderen Diuretika keine signifikante Änderung der Plasmanatriumkonzentration beobachtet. Vom 2. bis zum 6. Tag bewegten sich die Werte zwischen 140,5±0,5 mmol/l und 141,6± 0,6 mmol/l.

Vor der Einnahme von Xipamid 20 wurde eine Natriumkonzentration von 142,6±0,6 mmol/l bestimmt. Nach der Einnahme blieb die Plasmanatriumkonzentration ohne signifikante Änderung bis zum 6. Tag. Die Werte bewegten sich zwischen 139,5±1,0 mmol/l und 143,3±1,0 mmol/l.

Vor der Einnahme von Xipamid 40 wurde eine Natriumkonzentration von 142,9±0,6 mmol/l ermittelt. An den weiteren Versuchstagen blieb die Plasmanatriumkonzentration nahezu konstant und zeigte keine signifikante Änderung. Die Werte lagen zwischen 139,6±0,7 mmol/l und 141,4± 0,6 mmol/l.

Alle experimentellen Ergebnisse sind in der Tabelle 5 zusammengestellt.

Tabelle 5: Natrium im Plasma

Einheiten in (mmol/l)

Zeit	Hydrochloro-thiazid	Chlorthalidon	Furosemid
1.Tag:			
0.Std.	141,3±0,7	143,3±1,1	142,2±0,6
2.Std.	142,0±1,0	144,2±1,2	143,7±0,9
4.Std.	141,1±0,5	141,7±0,6	142,6±0,5
8.Std.	141,7±0,8	141,4±0,5	142,6±0,5
12.Std.	141,3±0,7	141,1±0,7	143,4±0,9
2.Tag	141,7±0,7	140,5±0,6	141,4±0,2
3.Tag	141,2±0,5	140,3±0,6	141,8±0,5
4.Tag	141,7±0,6	139,6±0,9	141,8±0,7
5.Tag	141,6±0,7	141,7±1,0	142,6±0,3
6.Tag	141,0±0,6	140,0±0,6	141,9±0,4

Zeit	Xipamid 10	Xipamid 20	Xipamid 40
1.Tag:			
0.Std.	143,4±0,6	142,6±0,6	142,9±0,6
2.Std.	143,8±0,8	143,3±1,0	143,7±1,1
4.Std.	141,6±0,6	140,7±0,5	141,5±0,5
8.Std.	142,0±0,5	141,4±0,6	141,8±0,5
12.Std.	141,2±0,6	140,3±0,3	140,5±0,7
2.Tag	140,8±0,6	140,1±0,4	140,2±0,7
3.Tag	140,5±0,5	139,9±0,9	141,4±0,6
4.Tag	141,6±0,4	139,5±1,0	140,1±1,0
5.Tag	141,6±0,6	140,3±0,6	140,5±0,5
6.Tag	140,9±0,4	140,3±0,4	139,6±0,7

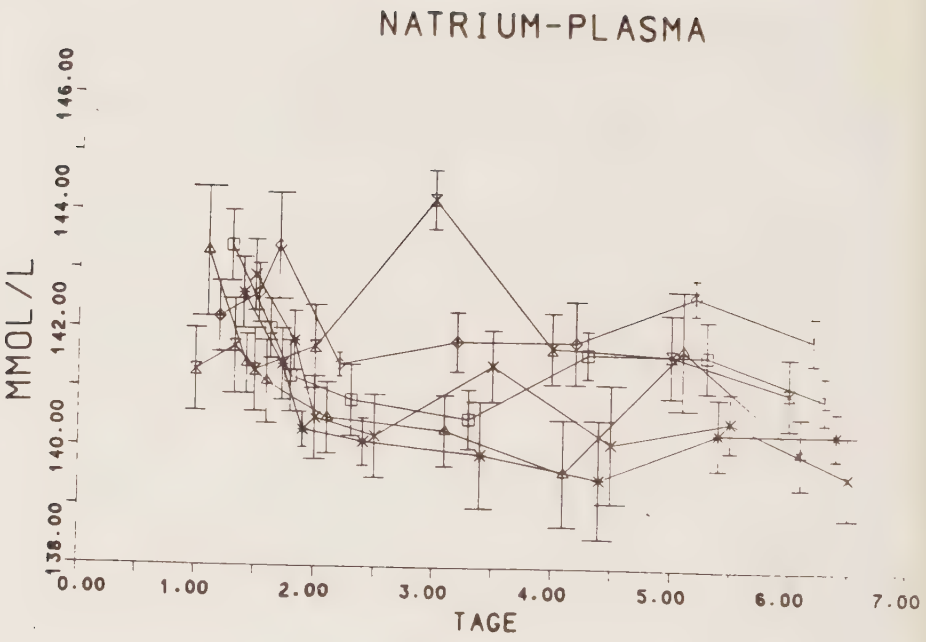


Abb. 5: Natrium im Plasma bei einwöchiger Einnahme von Hydrochlorothiazid, Chlorthalidon, Furosemid, Xipamid 10, 20 und 40 mg.

ERLÄUTERUNG DER SYMBOLIK

1. Hydrochlorothiazid 50 mg: ⧖
2. Chlorthalidon 50 mg: △
3. Furosemid 40 mg: ◇
4. Xipamid 10 mg: □
5. Xipamid 20 mg: ✱
6. Xipamid 40 mg: X

3.5.2. Plasmakaliumkonzentration (Abbildung 6)

Plasmakaliumkonzentration bei einwöchiger Einnahme von Hydrochlorothiazid, Chlorthalidon, Furosemid, Xipamid 10, 20 und 40 mg:

Vor der Einnahme von Hydrochlorothiazid wurde eine Kaliumkonzentration von 4,17±0,12 mmol/l bestimmt. Nach der Einnahme kam es vom 2. bis zum 6. Tag zu keinem signifikanten Abfall des Plasmakaliums. Die Werte lagen zwischen 4,24± 0,17 mmol/l (am 6. Tag) und 4,43±0,16 mmol/l (am 2. Tag).

Vor der Einnahme von Chlorthalidon wurde ein Ausgangswert von 4,42±0,11 mmol/l beobachtet. Vom 3. bis zum 6. Tag nach der Einnahme bewirkte Chlorthalidon einen signifikanten Abfall des Plasmakaliums. Die Werte lagen zwischen 3,99±0,11 mmol/l und 3,62±0,21 mmol/l.

Vor der Einnahme von Furosemid fand sich eine Kaliumkonzentration von 4,24±0,09 mmol/l. Nach der Einnahme bewirkte Furosemid keinen signifikanten Abfall des Plasmakaliums. Am letzten Versuchstag betrug der Wert 4,14±0,08 mmol/l.

Vor der Einnahme von Xipamid 10 wurde eine Kaliumkonzentration von 4,47±0,14 mmol/l bestimmt. In den ersten 12 Stunden des 1. Tages wurde nach der Einnahme keine signifikante Änderung beobachtet. Ab dem 2. Tag kam es zu einem signifikanten Abfall des Plasmakaliums. Die Werte lagen zwischen 4,07±0,07 mmol/l (am 2. Tag) und 3,74±0,15 mmol/l (am 6. Tag).

Die Ausgangskonzentration vor der Einnahme von Xipamid 20 betrug 4,08±0,12 mmol/l. Xipamid 20 bewirkte ab dem 4. Tag einen signifikanten Abfall des Plasmakaliums. Vom 4. bis zum 6. Tag lagen die Werte zwischen 3,75±0,28 mmol/l und 3,65±0,14 mmol/l.

Die Ausgangskonzentration des Plasmakaliums vor der Einnahme von Xipamid 40 betrug 4,31±0,15 mmol/l. Nach der Einnahme kam es in der 12. Stunde zu einem Abfall des Plasmakaliums auf 4,07±0,12 mmol/l. Ab dem 3. Tag kam es zur ständigen Abnahme. Die Werte lagen vom 3. bis zum 6. Tag zwischen 3,99±0,18 mmol/l und 3,50±0,17 mmol/l. Xipamid 40 bewirkte einen signifikanten Abfall des Plasmakaliums.
Der Abfall des Plasmakaliums war am stärksten nach der Einnahme von Xipamid 40.

Die experimentellen Ergebnisse sind in der Tabelle 6 zusammengestellt.

Tabelle 6: Kalium im Plasma

Einheiten in (mmol/l)

Zeit	Hydrochloro-thiazid	Chlorthalidon	Furosemid
1.Tag:			
0.Std.	4,17±0,12	4,42±0,11	4,24±0,09
2.Std.	4,07±0,12	4,56±0,06	4,43±0,11
4.Std.	3,90±0,10	4,17±0,11	3,99±0,15
8.Std.	4,23±0,13	4,27±0,09	4,01±0,09
12.Std.	4,35±0,26	4,20±0,16	4,08±0,12
2.Tag	4,43±0,16	4,33±0,19	4,20±0,14
3.Tag	4,29±0,18	3,99±0,11	4,32±0,12
4.Tag	4,35±0,18	4,07±0,22	4,27±0,21
5.Tag	4,25±0,17	3,83±0,17	4,33±0,14
6.Tag	4,24±0,17	3,62±0,21	4,14±0,08

Zeit	Xipamid 10	Xipamid 20	Xipamid 40
1.Tag:			
0.Std.	4,47±0,14	4,08±0,12	4,31±0,15
2.Std.	4,22±0,07	4,38±0,11	4,45±0,10
4.Std.	4,25±0,12	4,22±0,19	4,21±0,17
8.Std.	4,13±0,16	4,19±0,12	4,27±0,15
12.Std.	4,26±0,20	4,04±0,14	4,07±0,12
2.Tag	4,07±0,07	4,17±0,26	4,06±0,11
3.Tag	4,22±0,18	4,06±0,18	3,99±0,18
4.Tag	3,93±0,15	3,75±0,28	3,63±0,21
5.Tag	3,85±0,13	3,67±0,18	3,50±0,17
6.Tag	3,74±0,15	3,65±0,14	3,67±0,18

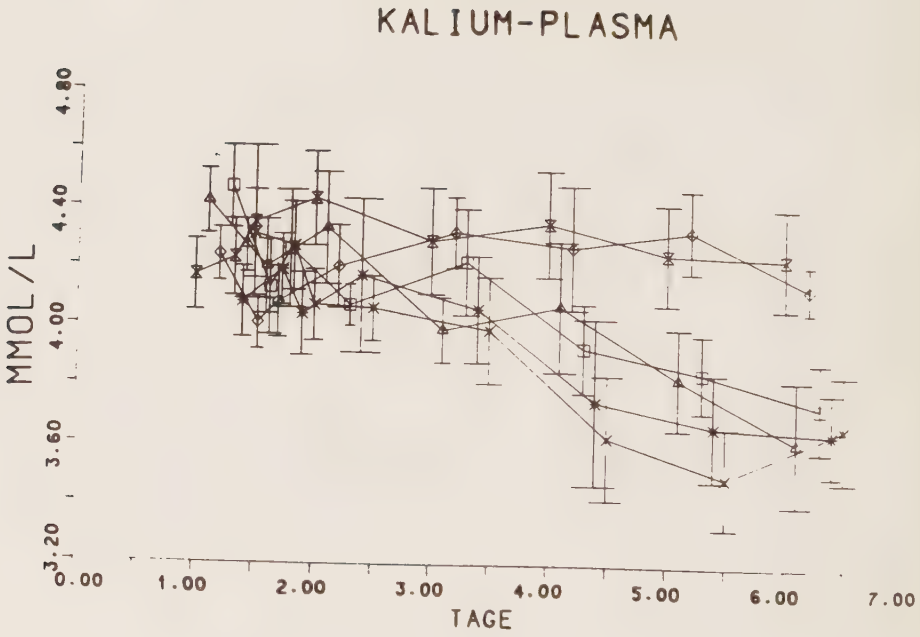


Abb. 6: Kalium im Plasma bei einwöchiger Einnahme von Hydrochlorothiazid, Chlorthalidon, Furosemid, Xipamid 10, 20 und 40 mg.

ERLÄUTERUNG DER SYMBOLIK

1. Hydrochlorothiazid 50 mg: ⧖
2. Chlorthalidon 50 mg: △
3. Furosemid 40 mg: ◇
4. Xipamid 10 mg: □
5. Xipamid 20 mg: ✱
6. Xipamid 40 mg: X

3.5.3. Plasmachloridkonzentration (Abbildung 7)

Plasmachloridkonzentration bei einwöchiger Einnahme von Hydrochlorothiazid, Chlorthalidon, Furosemid, Xipamid 10, 20 und 40 mg:

Vor der Einnahme von Hydrochlorothiazid wurde eine Plasmachloridkonzentration von 102±0,7 mmol/l bestimmt. Nach der Einnahme bewirkte Hydrochlorothiazid keine signifikante Änderung des Plasmachlorids bis zum 6. Tag. In den ersten 12 Stunden am 1. Tag lagen die Werte zwischen 100±0,5 mmol/l (8.Stunde) und 101±1,0 mmol/l (2. Stunde). Vom 2. bis zum 6. Tag wurde eine Chloridkonzentration zwischen 100±0,3 mmol/l und 102±0,6 mmol/l bestimmt.

Die Plasmachloridkonzentration betrug vor der Einnahme von Chlorthalidon 101±1,0 mmol/l. Nach der Einnahme kam es zu keinem signifikanten Abfall des Plasmachlorids. Die Werte blieben nahezu konstant zwischen 97,0±0,4 mmol/l und 103±1,0 mmol/l.

Der Ausgangswert vor der Einnahme von Furosemid belief sich auf 103±0,7 mmol/l. Nach der Einnahme blieb die Plasmachloridkonzentration nahezu konstant und zeigte keine signifikante Änderung. Die Werte lagen am 1. Tag zwischen 100±0,8 mmol/l und 101±1,2 mmol/l. Vom 2. bis zum 6. Tag lagen sie zwischen 101±0,9 mmol/l und 103±0,5 mmol/l.

Die Plasmachloridkonzentration betrug vor der Einnahme von Xipamid 10 102±1,1 mmol/l. Auch unter Xipamid 10 blieb das Plasmachlorid während der gesamten Versuchszeit nahezu konstant.

Vor der Einnahme von Xipamid 20 wurde eine Plasmachloridkonzentration von 102±1,1 mmol/l bestimmt. Es wurde keine signifikante Änderung des Plasmachlorids unter Xipamid 20 beobachtet. Am 1. Tag lagen die Werte zwischen 99,0±0,8 mmol/l und 102±0,7 mmol/l. Vom 2. bis zum 6. Tag wurde eine Chloridkonzentration zwischen 97,0±0,9 mmol/l und 99,0±1,2 mmol/l bestimmt.

Vor der Einnahme von Xipamid 40 wurde eine Plasmachloridkonzentration von 101±1,2 mmol/l bestimmt. Ein leicht erhöhter Wert von 104± 0,5 mmol/l wurde in der 2. Stunde beobachtet. Vom 3. bis zum 6. Tag kam es zu einem signifikanten Abfall des Plasmachlorids unter der Einnahme von Xipamid 40. Die Werte lagen zwischen 94,0±1,2 mmol/l und 96,0±0,9 mmol/l.

Alle experimentellen Ergebnisse sind in der Tabelle 7 zusammengestellt.

Tabelle 7: Chlorid im Plasma

Einheiten in (mmol/l)

Zeit	Hydrochloro-thiazid	Chlorthalidon	Furosemid
1.Tag:			
0.Std.	102±0,7	101±1,0	103±0,7
2.Std.	101±1,0	103±1,0	101±1,2
4.Std.	101±0,5	100±1,0	100±0,8
8.Std.	100±0,5	100±0,6	100±0,9
12.Std.	100±1,0	98±0,7	101±0,8
2.Tag	102±0,6	97±2,4	101±0,9
3.Tag	101±0,8	98±0,6	101±0,9
4.Tag	100±0,3	97±0,4	102±1,1
5.Tag	101±0,5	98±0,8	103±0,5
6.Tag	101±0,5	98±1,0	101±1,4

Zeit	Xipamid 10	Xipamid 20	Xipamid 40
1.Tag:			
0.Std.	102±1,1	102±1,1	101±1,2
2.Std.	102±1,0	102±0,7	104±0,5
4.Std.	100±1,0	99±1,1	100±0,5
8.Std.	99±0,6	99±0,8	99±0,9
12.Std.	99±0,6	99±0,9	98±0,9
2.Tag	99±0,8	99±1,1	99±1,0
3.Tag	98±0,9	97±0,9	96±0,9
4.Tag	98±0,9	99±1,2	96±1,1
5.Tag	99±0,8	98±1,1	94±1,2
6.Tag	98±0,9	97±1,6	95±1,5

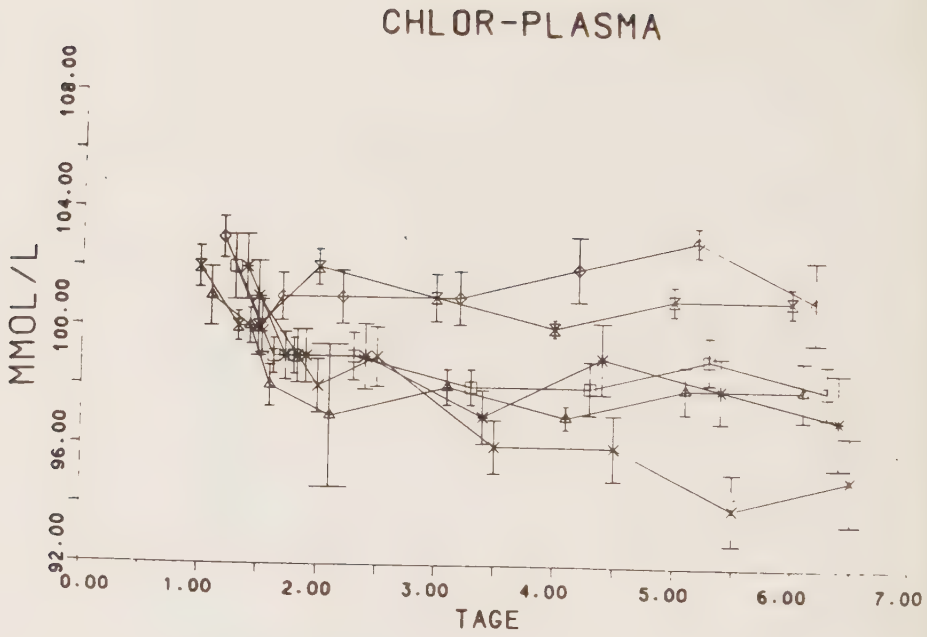


Abb. 7: Chlorid im Plasma bei einwöchiger Einnahme von Hydrochlorothiazid, Chlorthalidon, Furosemid, Xipamid 10, 20 und 40 mg.

ERLÄUTERUNG DER SYMBOLIK

1. Hydrochlorothiazid 50 mg: ⧖
2. Chlorthalidon 50 mg: △
3. Furosemid 40 mg: ◇
4. Xipamid 10 mg: □
5. Xipamid 20 mg: ✱
6. Xipamid 40 mg: X

3.6. Katecholamine im Plasma

3.6.1. Noradrenalin (Abbildung 8)

Noradrenalin im Plasma bei einwöchiger Einnahme von Hydrochlorothiazid, Chlorthalidon, Furosemid, Xipamid 10, 20 und 40 mg:

Vor der Einnahme von Hydrochlorothiazid betrug die Noradrenalinkonzentration 2,43±0,37 pmol/ml. Nach der Einnahme bewegten sich die Konzentrationen vom 2. bis zum 6. Tag zwischen 2,60±0,46 pmol/ml und 2,90±0,42 pmol/ml. Unter Hydrochlorothiazid wurde keine große Schwankung der Noradrenalinkonzentration beobachtet.

Chlorthalidon bewirkte einen signifikanten Anstieg der Noradrenalinkonzentration schon 8 Stunden nach der Einnahme am 1. Tag. Der Wert stieg von einem Ausgangswert von 1,86±0,21 pmol/ml auf 3,07±0,54 pmol/ml an. Am 2. Tag war kein starker Anstieg zu beobachten. Ab dem 3. Tag kam es zu einem weiteren signifikanten Anstieg des Noradrenalins. Am 6. Tag wurde der höchste Wert von 3,82±0,61 pmol/ml bestimmt.

Vor der Einnahme von Furosemid war die Noradrenalinkonzentration 2,12±0,15 pmol/ml. Am 1. Tag gab es einen signifikanten Anstieg auf 2,36±0,23 pmol/ml nach 8 Stunden. Am 2. Tag stieg sie weiter auf 2,69±0,34 pmol/ml an. Am 4. und am 5. Tag war noch ein signifikanter Anstieg auf 2,93±0,24 pmol/ml bzw. 3,00±0,50 pmol/ml zu beobachten.

Der Ausgangswert vor der Einnahme von Xipamid 10 war 1,87±0,17 pmol/ml. Am 1. Tag kam es zu keiner signifikanten Veränderung der Noradrenalinkonzentration. Am 2. Tag kam es zu einem signifikanten Anstieg auf 2,92±0,39 pmol/ml. Es wurde keine Änderung der Werte bis zum 6. Tag beobachtet. Die Werte bewegten sich zwischen 3,00±0,31 pmol/ml und 2,90±0,33 pmol/ml.

Nach der Einnahme von Xipamid 20 kam es zu einem signifikanten Anstieg am 3. Tag. Das Plasmanoradrenalin stieg von einem Ausgangswert von 2,12±0,30 pmol/ml auf 3,82± 0,26 pmol/ml an. An den weiteren Versuchstagen blieben die Werte nahezu konstant wie am 3. Tag.

Xipamid 40 bewirkte einen signifikanten Anstieg der Plasmanoradrenalinkonzentration am 2. Tag nach der Einnahme. Der Wert stieg von 2,08± 0,35 pmol/ml auf 3,48±0,54 pmol/ml an. Am 3. Tag kam es zu einem weiteren signifikanten Anstieg auf 4,42±0,60 pmol/ml. Danach blieb die Noradrenalinkonzentration nahezu konstant. Xipamid 40 bewirkte den höchsten Anstieg des Noradrenalins im Plasma.

Alle experimentellen Ergebnisse sind in der Tabelle 8 zusammengestellt.

Tabelle 8: Noradrenalin im Plasma

Einheiten in (pmol/ml)

Zeit	Hydrochloro-thiazid	Chlorthalidon	Furosemid
1.Tag:			
0.Std.	2,43±0,37	1,86±0,21	2,12±0,15
2.Std.	2,10±0,17	2,07±0,36	2,01±0,21
4.Std.	2,23±0,32	2,08±0,28	2,15±0,26
8.Std.	2,45±0,27	3,07±0,54	2,36±0,23
12.Std.	2,98±0,67	1,85±0,19	2,23±0,18
2.Tag	2,60±0,46	3,10±0,44	2,69±0,34
3.Tag	2,90±0,42	3,60±0,54	2,67±0,29
4.Tag	2,64±0,31	3,63±0,50	2,93±0,24
5.Tag	2,67±0,28	3,50±0,54	3,00±0,50
6.Tag	2,75±0,20	3,82±0,61	2,54±0,26

Zeit	Xipamid 10	Xipamid 20	Xipamid 40
1.Tag:			
0.Std.	1,87±0,17	2,12±0,30	2,08±0,35
2.Std.	1,88±0,21	2,10±0,41	1,87±0,20
4.Std.	2,05±0,23	2,17±0,23	2,21±0,31
8.Std.	2,36±0,27	2,10±0,21	2,68±0,39
12.Std.	2,23±0,33	2,17±0,29	2,59±0,27
2.Tag	2,92±0,39	2,80±0,28	3,48±0,54
3.Tag	3,00±0,31	3,82±0,26	4,42±0,60
4.Tag	3,16±0,29	3,50±0,44	3,77±0,40
5.Tag	3,20±0,43	2,99±0,30	4,40±0,75
6.Tag	2,90±0,33	3,10±0,36	4,44±0,78

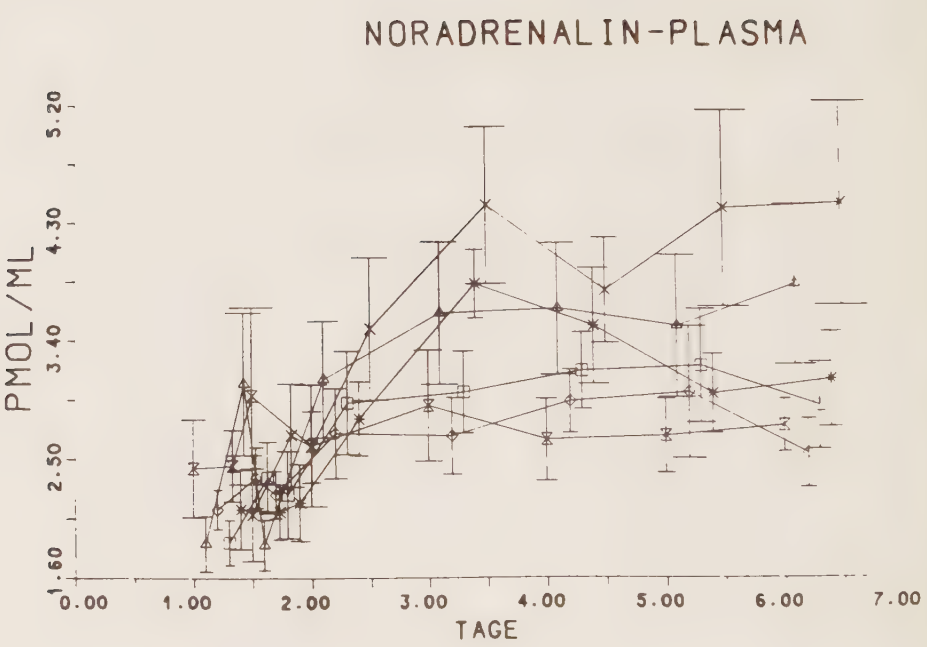


Abb. 8: Noradrenalin im Plasma bei einwöchiger Einnahme von Hydrochlorothiazid, Chlorthalidon, Furosemid, Xipamid 10, 20 und 40 mg.

ERLÄUTERUNG DER SYMBOLIK

1. Hydrochlorothiazid 50 mg: ⧖
2. Chlorthalidon 50 mg: △
3. Furosemid 40 mg: ◇
4. Xipamid 10 mg: □
5. Xipamid 20 mg: ✱
6. Xipamid 40 mg: X

3.6.2. Adrenalin (Abbildung 9)

Adrenalin im Plasma bei einwöchiger Einnahme von Hydrochlorothiazid, Chlorthalidon, Furosemid, Xipamid 10, 20 und 40 mg:

Vor der Einnahme von Hydrochlorothiazid wurde eine Plasmaadrenalinkonzentration von 0,76±0,13 pmol/ml bestimmt. Nach der Einnahme blieben die Werte vom 1. bis zum 5. Tag nahezu konstant. Die Konzentrationen bewegten sich zwischen 0,50±0,09 pmol/ml und 0,83±0,28 pmol/ml. Am 6.Tag kam es zu einem signifikanten Anstieg auf 2,05±1,10 pmol/ml.

Der Ausgangswert vor der Einnahme von Chlorthalidon betrug 0,74±0,19 pmol/ml. Nach der Einnahme kam es zu keinem signifikanten Anstieg der Adrenalinkonzentration. Die Werte bewegten sich zwischen 0,62±0,08 pmol/ml und 1,26±0,32 pmol/ml.

Vor der Einnahme von Furosemid wurde eine Adrenalinkonzentration von 0,87±0,12 pmol/ml gemessen. Auch nach der Einnahme von Furosemid wurde kein signifikanter Anstieg beobachtet. Die Werte blieben vom 1. bis zum 6. Tag nahezu konstant und lagen zwischen 0,65±0,12 pmol/ml und 1,31±0,39 pmol/ml.

Vor der Einnahme von Xipamid 10 wurde eine Adrenalinkonzentration von 0,83±0,15 pmol/ml bestimmt. Nach der Einnahme blieb die Adrenalinkonzentration unverändert bis zum 6. Versuchstag. Die Konzentrationen bewegten sich zwischen 0,77±0,12 pmol/ml und 1,07±0,23 pmol/ml.

Auch unter Xipamid 20 wurde keine signifikante Änderung der Plasmaadrenalinkonzentration beobachtet. Der Ausgangswert betrug 0,69±0,16 pmol/ml. Die Werte blieben ohne große Schwankungen bis zum 6. Tag nahezu konstant und lagen zwischen o,56± 0,13 pmol/ml und 1,10±0,19 pmol/ml.

Der Ausgangswert vor der Einnahme von Xipamid 40 betrug 1,04±0,32 pmol/ml. An allen Versuchstagen kam es zu keinem signifikanten Anstieg der Plasmaadrenalinkonzentration. Die Werte lagen zwischen 0,81±0,16 pmol/ml und 1,70±0,64 pmol/ml.

Alle experimentellen Ergebnisse sind in der Tabelle 9 zusammengestellt.

Tabelle 9: Adrenalin im Plasma

Einheiten in (pmol/ml)

Zeit	Hydrochloro-thiazid	Chlorthalidon	Furosemid
1.Tag:			
0.Std.	0,76±0,13	0,74±0,19	0,87±0,12
2.Std.	0,50±0,09	0,82±0,23	1,13±0,39
4.Std.	0,63±0,10	1,09±0,24	0,76±0,15
8.Std.	0,57±0,10	1,14±0,38	0,69±0,11
12.Std.	0,70±0,24	0,62±0,08	0,65±0,12
2.Tag	0,77±0,31	1,26±0,32	0,79±0,13
3.Tag	0,56±0,10	1,16±0,30	0,86±0,16
4.Tag	0,68±0,12	1,06±0,24	0,95±0,18
5.Tag	0,83±0,28	0,87±0,18	1,31±0,39
6.Tag	2,05±1,10	0,73±0,23	0,68±0,15

Zeit	Xipamid 10	Xipamid 20	Xipamid 40
1.Tag:			
0.Std.	0,83±0,15	0,69±0,16	1,04±0,32
2.Std.	0,77±0,12	0,73±0,16	0,85±0,22
4.Std.	0,84±0,12	0,95±0,18	0,89±0,23
8.Std.	1,02±0,15	0,56±0,13	0,89±0,17
12.Std.	0,85±0,13	0,85±0,16	0,81±0,16
2.Tag	0,95±0,19	0,94±0,17	0,71±0,18
3.Tag	1,03±0,14	1,10±0,19	1,04±0,30
4.Tag	0,94±0,13	0,75±0,20	1,33±0,18
5.Tag	1,07±0,23	0,77±0,16	1,70±0,64
6.Tag	1,00±0,12	0,66±0,20	1,11±0,22

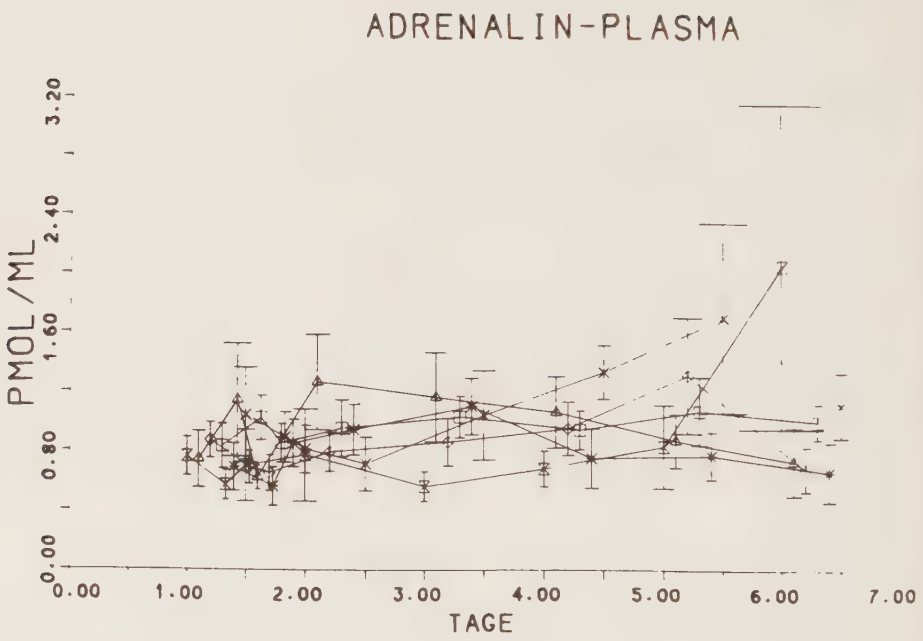


Abb. 9: Adrenalin im Plasma bei einwöchiger Einnahme von Hydrochlorothiazid, Chlorthalidon, Furosemid, Xipamid 10, 20 und 40 mg.

ERLÄUTERUNG DER SYMBOLIK

1. Hydrochlorothiazid 50 mg: ⧖
2. Chlorthalidon 50 mg: △
3. Furosemid 40 mg: ◇
4. Xipamid 10 mg: □
5. Xipamid 20 mg: ✱
6. Xipamid 40 mg: X

3.6.3. Dopamin (Abbildung 10)

Dopamin im Plasma bei einwöchiger Einnahme von Hydrochlorothiazid, Chlorthalidon, Furosemid, Xipamid 10, 20 und 40 mg:

Von einem Ausgangswert von 1,14±0,22 pmol/ml bewirkte Hydrochlorothiazid einen signifikanten Anstieg der Dopaminkonzentration auf 1,61± 0,70 pmol/ml am 4. Tag nach der Einnahme. Am 5. Tag fiel die Konzentration auf 0,99±0,15 pmol/ml ab, um am 6. Tag auf 1,56±0,68 pmol/ml wieder anzusteigen.

Der Ausgangswert vor der Einnahme von Chlorthalidon war 0,64±0,24 pmol/ml. 4 Stunden nach der Einnahme am 1. Tag kam es zu einem signifikanten Anstieg auf 2,76±1,54 pmol/ml. Ab dem 4. Tag fiel die Dopaminkonzentration wieder auf den Ausgangswert zurück. Die Werte lagen zwischen 0,76±0,17 pmol/ml und 1,67±0,46 pmol/ml.

Vor der Einnahme von Furosemid wurde eine Dopaminkonzentration von 1,24±0,32 pmol/ml bestimmt. Es wurde ein signifikanter Anstieg am 5. Tag beobachtet (1,74±0,67 pmol/ml). An den anderen Versuchstagen lagen die Werte zwischen 0,68±0,17 pmol/ml und 1,68±0,65 pmol/ml.

Der Ausgangswert vor der Einnahme von Xipamid 10 betrug 0,74±0,21 pmol/ml. Am 2. Tag kam es zu einem signifikanten Anstieg auf 1,61±0,47 pmol/ml. Es wurde keine signifikante Änderung an den weiteren Versuchstagen beobachtet. Die Werte lagen zwischen 0,51±0,08 pmol/ml und 1,33± 0,49 pmol/ml.

Der Ausgangswert vor der Einnahme von Xipamid 20 war 1,09±0,22 pmol/ml. Es kam zu einem signifikanten Anstieg auf 1,78±0,38 pmol/ml am 3. Tag nach der Einnahme. Es kam zu einem weiteren Anstieg am 4., 5. und am 6. Tag. Die Werte lagen zwischen 1,92±0,69 pmol/ml und 2,96± 1,52 pmol/ml.

Von einem Ausgangswert von 1,07±0,52 pmol/ml bewirkte Xipamid 40 einen signifikanten Anstieg der Dopaminkonzentration auf 1,97±0,81 pmol/ml am 2. Tag nach der Einnahme. Am 3. Tag kam es zu einem weiteren signifikanten Anstieg auf 3,18±1,42 pmol/ml. Vom 4. bis zum 6. Tag bewegten sich die Werte zwischen 2,04±0,59 pmol/ml und 4,02±2,55 pmol/ml. Xipamid 40 bewirkte den höchsten Anstieg der Dopaminkonzentration.

Alle experimentellen Ergebnisse sind in der Tabelle 10 zusammengestellt.

Tabelle 10: Dopamin im Plasma

Einheiten in (pmol/ml)

Zeit	Hydrochloro-thiazid	Chlorthalidon	Furosemid
1.Tag:			
0.Std.	1,14±0,22	0,64±0,24	1,24±0,32
2.Std.	0,68±0,10	0,91±0,23	0,68±0,17
4.Std.	0,72±0,15	2,76±1,54	0,70±0,14
8.Std.	0,93±0,22	0,90±0,25	0,86±0,19
12.Std.	1,16±0,42	0,76±0,17	0,82±0,20
2.Tag	1,17±0,41	0,98±0,24	1,49±0,43
3.Tag	1,12±0,27	1,67±0,46	1,45±0,48
4.Tag	1,61±0,70	1,28±0,31	1,68±0,65
5.Tag	0,99±0,15	1,33±0,49	1,74±0,67
6.Tag	1,56±0,68	1,30±0,62	1,59±0,53

Zeit	Xipamid 10	Xipamid 20	Xipamid 40
1.Tag:			
0.Std.	0,74±0,21	1,09±0,22	1,07±0,52
2.Std.	0,51±0,08	1,02±0,30	1,81±0,76
4.Std.	0,64±0,10	0,96±0,14	1,26±0,54
8.Std.	0,85±0,20	1,66±0,95	0,97±0,32
12.Std.	0,85±0,17	0,50±0,14	1,27±0,39
2.Tag	1,61±0,47	1,17±0,30	1,97±0,81
3.Tag	1,01±0,28	1,78±0,38	3,18±1,42
4.Tag	1,19±0,29	1,92±0,69	2,04±0,59
5.Tag	1,16±0,32	2,42±1,33	2,06±0,73
6.Tag	1,33±0,49	2,96±1,52	4,02±2,55

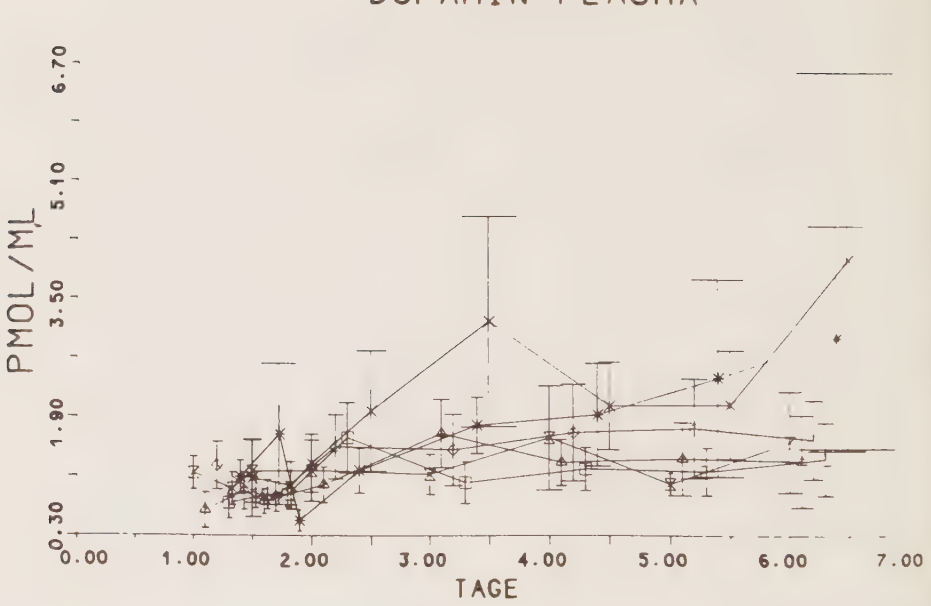


Abb. 10: Dopamin im Plasma bei einwöchiger Einnahme von Hydrochlorothiazid, Chlorthalidon, Furosemid, Xipamid 10, 20 und 40 mg.

ERLÄUTERUNG DER SYMBOLIK

1. Hydrochlorothiazid 50 mg: ⧖
2. Chlorthalidon 50 mg: △
3. Furosemid 40 mg: ◇
4. Xipamid 10 mg: □
5. Xipamid 20 mg: ✱
6. Xipamid 40 mg: X

3.7. Aldosteron im Urin (Abbildung 11)

Aldosteronausscheidung im Urin bei einwöchiger Einnahme von Hydrochlorothiazid, Chlorthalidon, Furosemid , Xipamid 10, 20 und 40 mg:

Nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid stieg die Aldosteronausscheidung signifikant von einem Ausgangswert von 14,69±3,90 nmol/d auf 21,43±5,24 nmol/d an. Sie stieg weiter am 3. Tag auf 34,90±6,42 nmol/d an. Die höchste Konzentration von 50,80±7,80 nmol/d wurde am 6. Tag bestimmt. Hydrochlorothiazid bewirkte einen hohen Anstieg der Aldosteronausscheidung.

Der Ausgangswert vor der Einnahme von Chlorthalidon betrug 26,31±5,23 nmol/d. Ab dem 3. Tag nahm die Aldosteronausscheidung erheblich zu. Am 3. Tag betrug die Konzentration im Urin 48,13±8,10 nmol/d. Am 4. Tag wurde noch ein signifikanter Anstieg auf 79,17±26,96 nmol/d beobachtet. Am 5. und am 6. Tag gingen die Werte auf 39,82±12,12 nmol/d bzw. 48,61±7,34 nmol/d zurück. Auch Chlorthalidon führte zu einen hohen Anstieg der Aldosteron-ausscheidung im Urin.

Der Ausgangswert vor der Einnahme von Furosemid betrug 18,52±3,96 nmol/d. Am 2. Tag kam es zu einem signifikanten Anstieg der Aldosteron-ausscheidung auf 30,99±8,80 nmol/d. Am 3. und am 4. Tag blieb die Ausscheidung konstant, um am 5. Tag weiter signifikant auf 36,45±7,72 nmol/d anzusteigen. Am 6. Tag betrug der Wert 30,44± 7,63 nmol/d. Furosemid löste keinen starken Anstieg der Aldosteronausscheidung wie die Thiaziddiuretika aus.

Der Ausgangswert von Aldosteron im 24-Stundenurin vor der Einnahme von Xipamid 10 betrug 12,05±2,77 nmol/d. Am 2. Tag nach der Einnahme stieg die Ausscheidung signifikant auf 33,71± 7,66 nmol/d an. Am 3. Tag gab es einen weiteren Anstieg auf 44,45±7,69 nmol/d. Vom 4. bis zum 6. Tag wurde keine weitere signifikante Änderung beobachtet. Die Werte bewegten sich zwischen 29,95±6,93 nmol/d und 34,61±8,04 nmol/d.

Xipamid 20 steigerte die Aldosteronausscheidung signifikant am 2. Tag nach der Einnahme. Die Konzentration im 24-Stundenurin stieg von einem Ausgangswert von 15,18±4,06 nmol/d auf 34,91± 7,05 nmol/d an. Am 3. Tag wurde die höchste Ausscheidung von 60,96±2,05 nmol/d gemessen. Vom 4. bis zum 6. Tag wurde kein erneuter Anstieg beobachtet. Die Werte lagen zwischen 25,93± 4,93 nmol/d und 49,65±9,98 nmol/d.

Der Ausgangswert vor der Einnahme von Xipamid 40 betrug 14,58±2,69 nmol/d. Nach der Einnahme am 2. Tag bewirkte auch Xipamid 40 einen signifikanten Anstieg der Aldosteronausscheidung auf 40,45±8,54 nmol/d. Vom 3. bis zum 5. Tag lagen die Werte konstant zwischen 45,65±11,71 nmol/d und 52,46±12,40 nmol/d. Am 6. Tag wurde wieder eine erhöhte Ausscheidung von 61,34±20,62 nmol/d beobachtet.

Alle experimentellen Ergebnisse sind in der Tabelle 11 zusammengestellt.

Tabelle 11: Aldosteron im Urin

Einheiten in (nmol/d)

Zeit	Hydrochloro-thiazid	Chlorthalidon	Furosemid
1.Tag:			
0.Std.	14,69±3,90	26,31±5,23	18,52±3,96
2.Std.	3,60±0,85	4,32±1,66	5,44±1,25
4.Std.	4,86±1,68	2,18±0,54	1,21±4,73
8.Std.	11,54±6,63	4,70±0,91	7,98±2,21
12.Std.	17,07±4,11	18,37±5,05	12,06±2,99
2.Tag	21,43±5,24	22,24±3,56	30,99±8,80
3.Tag	29,47±5,08	48,13±8,10	32,60±5,67
4.Tag	34,90±6,42	79,17±26,96	32,64±5,00
5.Tag	32,80±7,30	39,82±12,12	36,45±7,72
6.Tag	50,80±7,80	48,61±7,34	30,44±7,63

Zeit	Xipamid 10	Xipamid 20	Xipamid 40
1.Tag:			
0.Std.	12,05±2,77	15,18±4,06	14,58±2,69
2.Std.	3,71±0,86	4,95±2,40	4,14±1,31
4.Std.	5,69±1,83	3,83±1,52	5,93±1,84
8.Std.	11,41±3,64	4,07±3,15	14,00±5,34
12.Std.	13,40±2,78	10,50±2,13	15,51±3,08
2.Tag	33,71±7,66	34,91±7,05	40,45±8,54
3.Tag	44,45±7,69	60,96±2,05	52,46±12,40
4.Tag	34,61±8,04	49,65±9,98	52,19±10,40
5.Tag	29,95±6,93	25,93±4,93	45,65±11,71
6.Tag	30,26±7,80	29,80±3,85	61,34±20,62

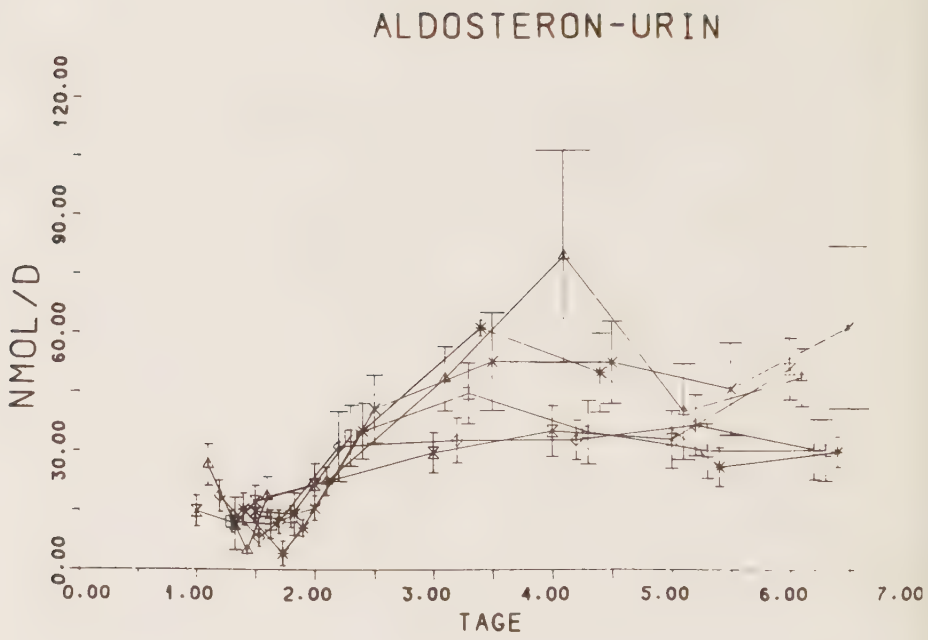


Abb. 11: Aldosteron im Urin bei einwöchiger Einnahme von Hydrochlorothiazid, Chlorthalidon, Furosemid, Xipamid 10, 20 und 40 mg.

ERLÄUTERUNG DER SYMBOLIK

1. Hydrochlorothiazid 50 mg: ⧖
2. Chlorthalidon 50 mg: △
3. Furosemid 40 mg: ◇
4. Xipamid 10 mg: □
5. Xipamid 20 mg: ✱
6. Xipamid 40 mg: X

3.8. Elektrolyte im Urin

3.8.1. Natrium (Abbildung 12)

Natriumausscheidung im Urin bei einwöchiger Einnahme von Hydrochlorothiazid, Chlorthalidon, Furosemid, Xipamid 10, 20 und 40 mg:

Hydrochlorothiazid bewirkte keinen starken Anstieg der Natriumausscheidung. Der Ausgangswert betrug 184±25 mmol/d. Vom 2. bis zum 6. Tag bewegten sich die Werte zwischen 173±13 mmol/d und 194±20 mmol/d. Es war keine starke Schwankung der Natriumausscheidung zu beobachten.

Der Ausgangswert vor der Einnahme von Chlorthalidon betrug 149±21 mmol/d. Nach der Einnahme stieg die Natriurese am 2. Tag signifikant auf 234± 25 mmol/d an. An den weiteren Versuchstagen kam es zu keinem signifikanten Anstieg der Natriurese. Die Werte lagen zwischen 161±27 mmol/d und 228± 43 mmol/d.

Vor der Einnahme von Furosemid wurde eine Natriumkonzentration von 183±19 mmol/d im Urin bestimmt. Vom 2. bis zum 4. Tag nach der Einnahme änderte sich die Natriurese nicht wesentlich vom Ausgangswert. Die Werte lagen zwischen 217±33 mmol/d und 240±32 mmol/d. Erst am 5. Tag kam es zu einem signifikanten Anstieg der Natriumausscheidung auf 307±49 mmol/d. Furosemid bewirkte keinen starken Anstieg der Natriurese.

Der Ausgangswert vor der Einnahme von Xipamid 10 betrug 199±27 mmol/d. Am 1. Tag nach der Einnahme wurde zwischen der 2. und der 12. Stunde eine signifikante Erhöhung der Natriurese auf Werte zwischen 33±5 mmol/d und 186±28 mmol/d beobachtet. An den folgenden Versuchstagen blieb die Natriumausscheidung nahezu konstant. Die Werte bewegten sich zwischen 182±46 mmol/d und 239±27 mmol/d.

Vor der Einnahme von Xipamid 20 wurde eine Natriumkonzentration von 204±36 mmol/d im 24-Stundenurin erhalten. 12 Stunden nach der Einnahme wurde eine Natriumkonzentration von 207±28 mmol/d gemessen. Die Natriurese war fast genauso stark wie der Ausgangswert im 24-Stundenurin. An den weiteren Versuchstagen blieb die Natriumausscheidung ohne signifikante Änderung. Die Werte bewegten sich zwischen 215±44 mmol/d und 314±98 mmol/d.

Vor der Einnahme von Xipamid 40 wurde eine Natriumausscheidung von 165±16 mmol/d bestimmt. In der 12. Stunde nach der Einnahme wurde eine signifikante Erhöhung der Natriurese von 198±32 mmol/d gemessen. Am 2. Versuchstag kam es zu einem weiteren signifikanten Anstieg der Natriurese von 272±34 mmol/d. Vom 3. bis zum 6. Tag ging die Natriurese wieder auf den Ausgangswert zurück.

Alle experimentellen Ergebnisse sind in der Tabelle 12 zusammengestellt.

Tabelle 12: Natrium im Urin

Einheiten in (mmol/d)

Zeit	Hydrochloro-thiazid	Chlorthalidon	Furosemid
1.Tag:			
0.Std.	184±25	149±21	183±19
2.Std.	50±18	30±5	65±14
4.Std.	47±7	44±8	111±18
8.Std.	87±10	74±12	46±11
12.Std.	124±11	179±19	72±14
2.Tag	194±20	234±25	240±32
3.Tag	173±13	224±26	217±33
4.Tag	164±14	211±32	227±43
5.Tag	192±25	161±27	307±49
6.Tag	187±20	228±43	285±69

Zeit	Xipamid 10	Xipamid 20	Xipamid 40
1.Tag:			
0.Std.	199±27	204±36	165±16
2.Std.	33±5	27±5	36±6
4.Std.	54±9	53±10	60±12
8.Std.	104±7	103±11	113±18
12.Std.	186±28	207±28	198±32
2.Tag	239±27	272±60	272±34
3.Tag	182±46	215±44	210±30
4.Tag	189±42	275±97	227±40
5.Tag	203±33	242±74	201±29
6.Tag	235±43	314±98	235±61

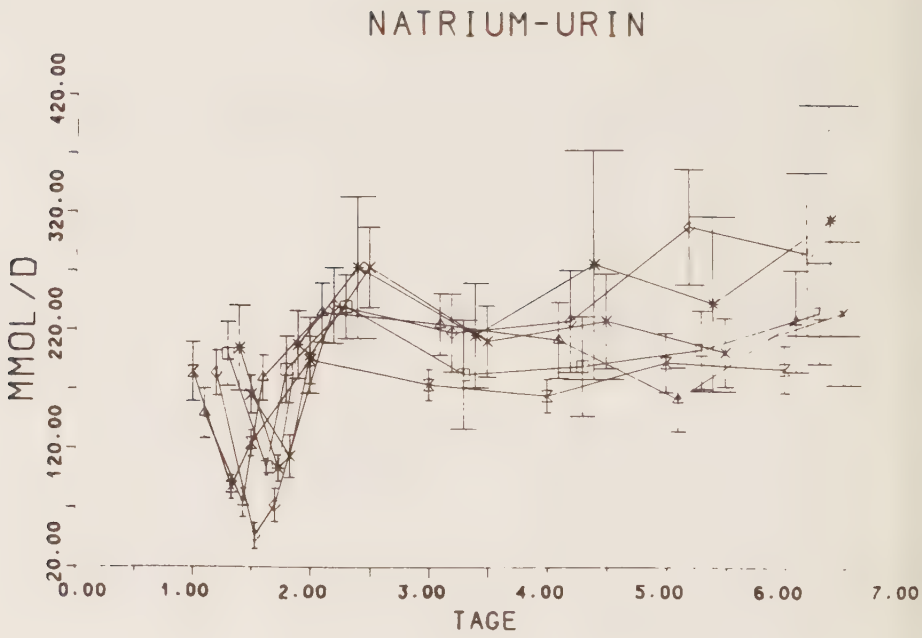


Abb. 12: Natrium im Urin bei einwöchiger Einnahme von Hydrochlorothiazid, Chlorthalidon, Furosemid, Xipamid 10, 20 und 40 mg.

ERLÄUTERUNG DER SYMBOLIK

1. Hydrochlorothiazid 50 mg: ⧖
2. Chlorthalidon 50 mg: △
3. Furosemid 40 mg: ◇
4. Xipamid 10 mg: □
5. Xipamid 20 mg: ✱
6. Xipamid 40 mg: X

3.8.2. Kalium (Abbildung 13)

Kaliumausscheidung im Urin bei einwöchiger Einnahme von Hydrochlorothiazid, Chlorthalidon, Furosemid, Xipamid 10, 20 und 40 mg:

Der Ausgangswert vor der Einnahme von Hydrochlorothiazid betrug 65±8 mmol/d. Nach der Einnahme bewegten sich die Werte in den ersten 12 Stunden zwischen 14±3 mmol/d und 45±5 mmol/d. An den weiteren Versuchstagen wurde keine starke Kaliumausscheidung beobachtet. Am 5. Tag kam es zu einem signifikanten Anstieg auf 93± 11 mmol/d.

Vor der Einnahme von Chlorthalidon wurde eine Kaliumausscheidung von 46±5 mmol/d im 24-Stundenurin bestimmt. 12 Stunden nach der Einnahme am 1. Tag bewirkte Chlorthalidon einen signifikanten Anstieg der Kaliurese von 51± 6 mmol/d. Vom 2. bis zum 6. Tag kam es zu einem weiteren signifikanten Anstieg der Kaliumausscheidung. Es wurden stark erhöhte Urinkonzentrationen zwischen 89±18 mmol/d und 154±26 mmol/d gemessen. Am 5. Tag wurde die stärkste Kaliurese von 154±26 mmol/d beobachtet.

Vor der Einnahme von Furosemid wurde ein Ausgangswert von 57±7 mmol/d ermittelt. Von der 2. bis zur 12. Stunde am 1. Tag nach der Einnahme bewegten sich die Werte zwischen 12±2 mmol/d und 34±7 mmol/d. Am 2. Tag bewirkte Furosemid

einen signifikanten Anstieg der Kaliumausscheidung auf 87±10 mmol/d. Vom 2. bis zum 6. Tag wurde keine signifikante Änderung der Kaliurese beobachtet. Die Werte bewegten sich zwischen 81±13 mmol/d und 106±14 mmol/d.

Vor der Einnahme von Xipamid 10 wurde eine Kaliumausscheidung von 68±8 mmol/d erhalten. Am 3. Tag bewirkte Xipamid 10 einen signifikanten Anstieg auf 111±17 mmol/d. Auch am 4. Tag wurde eine erhöhte Kaliumausscheidung von 104± 17 mmol/d gemessen. Am 5. und am 6. Tag gingen die Werte wieder auf den Ausgangswert zurück.

Vor der Einnahme von Xipamid 20 wurde eine Kaliumausscheidung von 71±11 mmol/d bestimmt. Am 2. Tag bewirkte Xipamid 20 einen signifikanten Anstieg auf 130±28 mmol/d. Am 4. Tag stieg die Kaliumausscheidung stark auf 165±55 mmol/d an. Am 5. und am 6. Tag wurde noch eine starke Kaliurese von 136±47 mmol/d bzw. 143±57 mmol/d beobachtet. Xipamid 20 bewirkte die stärkste Kaliurese.

Vor der Einnahme von Xipamid 40 wurde ein Ausgangswert von 43±2 mmol/d bestimmt. Am 2. Tag kam es zu einem signifikanten Anstieg der Kaliumausscheidung auf 127±9 mmol/d. In den ersten 12 Stunden am 1. Tag bewegten sich die Werte zwischen 12±2 mmol/d und 52±8 mmol/d. Vom 3. bis zum 6. Tag blieb die Kaliumausscheidung signifikant erhöht zwischen 112±6 mmol/d und 126±13 mmol/d.

Alle experimentellen Ergebnisse sind in der Tabelle 13 zusammengestellt.

Tabelle 13: Kalium im Urin

Einheiten in (mmol/d)

Zeit	Hydrochloro-thiazid	Chlorthalidon	Furosemid
1.Tag:			
0.Std.	65±8	46±5	57±7
2.Std.	14±3	10±3	12±2
4.Std.	24±11	12±3	17±3
8.Std.	22±3	19±3	18±3
12.Std.	45±5	51±6	34±7
2.Tag	81±8	107±15	87±10
3.Tag	85±10	119±13	86±7
4.Tag	91±11	154±26	98±10
5.Tag	93±11	109±17	106±14
6.Tag	76±11	89±18	81±13

Zeit	Xipamid 10	Xipamid 20	Xipamid 40
1.Tag:			
0.Std.	68±8	71±11	43±2
2.Std.	13±4	9±1	12±2
4.Std.	11±2	11±1	15±4
8.Std.	23±4	20±2	21±4
12.Std.	44±7	50±5	52±8
2.Tag	84±13	130±28	127±9
3.Tag	111±17	137±27	125±15
4.Tag	104±17	165±55	126±13
5.Tag	97±12	136±47	112±6
6.Tag	77±11	143±57	115±21

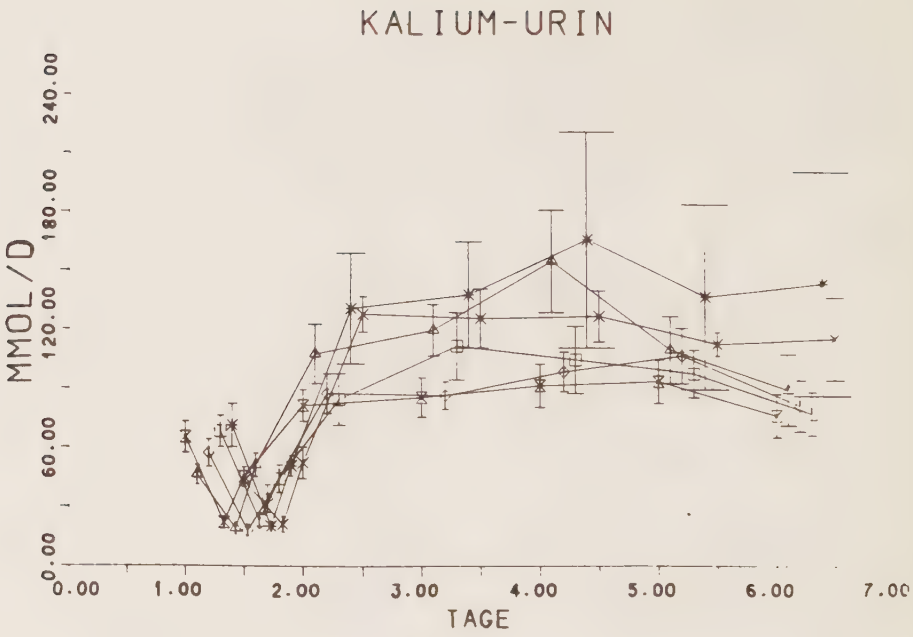


Abb. 13: Kalium im Urin bei einwöchiger Einnahme von Hydrochlorothiazid, Chlorthalidon, Furosemid, Xipamid 10, 20 und 40 mg.

ERLÄUTERUNG DER SYMBOLIK

1. Hydrochlorothiazid 50 mg: ⧖
2. Chlorthalidon 50 mg: △
3. Furosemid 40 mg: ◇
4. Xipamid 10 mg: □
5. Xipamid 20 mg: ✱
6. Xipamid 40 mg: X

3.8.3. Chlorid (Abbildung 14)

Chloridausscheidung im Urin bei einwöchiger Einnahme von Hydrochlorothiazid, Chlorthalidon, Furosemid, Xipamid 10, 20 und 40 mg:

Die Chloridkonzentration vor der Einnahme von Hydrochlorothiazid betrug 175±25 mmol/d. In den ersten 12 Stunden am 1. Tag nach der Einnahme bewegten sich die Werte zwischen 65±20 mmol/d und 115±11 mmol/d. Vom 2. bis zum 6. Tag wurde keine signifikante Änderung unter Hydrochlorothiazid beobachtet. Die Werte lagen zwischen 162±9 mmol/d und 204±25 mmol/d.

Der Ausgangswert vor der Einnahme von Chlorthalidon betrug 147±19 mmol/d. In der 12. Stunde kam es zu einem signifikanten Anstieg der Chloridausscheidung auf 171±12 mmol/d. Am 2. Tag kam es zu einem weiteren Anstieg auf 238±26 mmol/d. Ab dem 4. Tag gingen die Werte wieder auf den Ausgangswert zurück. Chlorthalidon bewirkte einen signifikanten Anstieg der Chloridausscheidung, die stärker als bei Furosemid und bei Hydrochlorothiazid war.

Der Ausgangswert von Chlorid im Urin vor der Einnahme von Furosemid war 170±16 mmol/d. 4 Stunden nach der Einnahme am 1. Tag wurde eine signifikant erhöhte Chloridausscheidung von 131±17 mmol/d festgestellt. Am 5. Tag kam es zu einem weiteren signifikanten Anstieg auf 264±34 mmol/d. An den weiteren Versuchstagen wurde keine signifikante Änderung mehr beobachtet. Die Werte lagen

zwischen 187± 29 mmol/d und 216±29 mmol/d.

Vor der Einnahme von Xipamid 10 wurde eine Chloridausscheidung von 189±27 mmol/d im 24-Stundenurin bestimmt. Am 2. Tag bewirkte Xipamid 10 einen signifikanten Anstieg der Chloridausscheidung auf 248±23 mmol/d. Ab dem 3. Tag wurde keine wesentliche Änderung mehr beobachtet. Die Werte lagen zwischen 182±31 mmol/d und 215±47 mmol/d.

Die Ausgangsausscheidung von Chlorid vor der Einnahme von Xipamid 20 war 182±21 mmol/d. In der 12. Stunde am 1. Tag wurde eine signifikante Erhöhung auf 188±16 mmol/d beobachtet. Am 2. Tag bewirkte Xipamid 20 einen weiteren signifikanten Anstieg auf 239±22 mmol/d. Ab dem 3. Tag wurde keine signifikante Änderung mehr beobachtet. Die Werte lagen zwischen 192± 11 mmol/d und 223±39 mmol/d.

Vor der Einnahme von Xipamid 40 wurde eine Chloridausscheidung von 153±15 mmol/d bestimmt. In der 12. Stunde bewirkte Xipamid 40 einen signifikanten Anstieg auf 280±77 mmol/d. Auch am 2. Tag blieb die Chloridausscheidung um 287±32 mmol/d hoch. An den weiteren Versuchstagen blieb die Ausscheidung nahezu konstant. Die Werte lagen zwischen 189±22 mmol/d und 225±23 mmol/d.

Alle experimentellen Ergebnisse sind in der Tabelle 14 zusammengestellt.

Tabelle 14: Chlorid im Urin

Einheiten in (mmol/d)

Zeit	Hydrochloro-thiazid	Chlorthalidon	Furosemid
1.Tag:			
0.Std.	175±25	147±19	170±16
2.Std.	65±20	47±6	80±15
4.Std.	58±7	61±5	131±17
8.Std.	93±9	92±11	57±12
12.Std.	115±11	171±12	49±11
2.Tag	203±19	238±26	216±29
3.Tag	185±16 •	232±24	187±29
4.Tag	162±9	205±13	202±27
5.Tag	204±25	161±22	264±34
6.Tag	191±19	174±23	211±32

Zeit	Xipamid 10	Xipamid 20	Xipamid 40
1.Tag.			
0.Std.	189±27	182±21	153±15
2.Std.	43±5	39±5	50±6
4.Std.	75±9	68±9	71±12
8.Std.	115±7	109±10	122±16
12.Std.	161±14	188±16	280±77
2.Tag	248±23	239±22	287±32
3.Tag	182±31	192±11	225±23
4.Tag	190±28	199±20	220±22
5.Tag	206±33	200±22	189±22
6.Tag	215±47	223±39	194±22

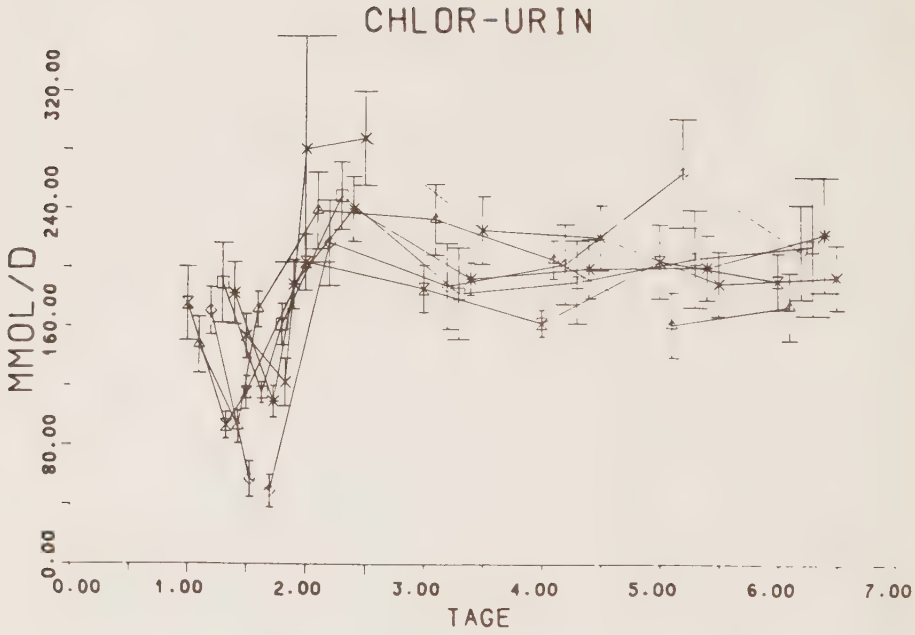


Abb. 14: Chlorid im Urin bei einwöchiger Einnahme von Hydrochlorothiazid, Chlorthalidon, Furosemid, Xipamid 10, 20 und 40 mg.

ERLÄUTERUNG DER SYMBOLIK

1. Hydrochlorothiazid 50 mg: ⧖
2. Chlorthalidon 50 mg: △
3. Furosemid 40 mg: ◇
4. Xipamid 10 mg: □
5. Xipamid 20 mg: ✱
6. Xipamid 40 mg: X

3.9. Tabelle 15: pH-Plasma

pH des plasma nach einwöchiger Einnahme von Hydrochlorothiazid, Chlorthalidon, Furosemid, Xipamid 10,20 und 40mg.

Einheiten in (-log mol/l)

Zeit	Hydrochloro-thiazid	Chlorthalidon	Furosemid
1.Tag:			
0.Std.	7,37±0,013	7,39±0,020	7,37±0,019
2.Std.	7,35±0,011	7,33±0,010	7,35±0,009
4.Std.	7,34±0,009	7,34±0,008	7,37±0,011
8.Std.	7,36±0,009	7,36±0,010	7,39±0,006
12.Std.	7,37±0,013	7,37±0,015	7,38±0,012
2.Tag	7,34±0,008	7,35±0,010	7,37±0,011
3.Tag	7,35±0,010	7,36±0,009	7,36±0,010
4.Tag	7,35±0,014	7,36±0,013	7,38±0,013
5.Tag	7,35±0,013	7,36±0,011	7,36±0,010
6.Tag	7,38±0,013	7,36±0,010	7,37±0,008

Zeit	Xipamid 10	Xipamid 20	Xipamid 40
1.Tag:			
0.Std.	7,35±0,016	7,38±0,009	7,35±0,012
2.Std.	7,34±0,009	7,36±0,008	7,34±0,013
4.Std.	7,35±0,007	7,36±0,011	7,35±0,011
8.Std.	7,37±0,006	7,38±0,009	7,38±0,012
12.Std.	7,38±0,013	7,40±0,016	7,39±0,012
2.Tag	7,36±0,008	7,36±0,015	7,36±0,011
3.Tag	7,38±0,011	7,36±0,010	7,36±0,012
4.Tag	7,39±0,018	7,38±0,016	7,38±0,011
5.Tag	7,38±0,016	7,38±0,012	7,38±0,017
6.Tag	7,37±0,011	7,40±0,021	7,40±0,012

3.10. Tabelle 16: pH-Urin

pH des Urins bei einwöchiger Einnahme von Hydrochlorothiazid, Chlorthalidon, Furosemid, Xipamid 10,20 und 40 mg.

Einheiten in (-log mol/l)

Zeit	Hydrochloro-thiazid	Chlorthalidon	Furosemid
1.Tag:			
0.Std.	6,47±0,09	6,03±0,13	6,17±0,16
2.Std.	6,33±0,27	6,30±0,16	6,10±0,15
4.Std.	5,98±0,23	7,09±0,11	5,90±0,25
8.Std.	6,53±0,16	6,79±0,12	6,10±0,17
12.Std.	6,11±0,15	6,32±0,05	6,30±0,15
2.Tag	6,24±0,12	6,43±0,14	6,58±0,33
3.Tag	6,36±0,14	6,43±0,17	6,41±0,30
4.Tag	6,41±0,14	6,16±0,10	6,61±0,28
5.Tag	6,37±0,10	6,70±0,22	6,40±0,36
6.Tag	6,11±0,13	6,81±0,26	6,51±0,30

Zeit	Xipamid 10	Xipamid 20	Xipamid 40
1.Tag:			
0.Std.	6,79±0,38	6,25±0,11	6,05±0,11
2.Std.	6,38±0,32	6,27±0,24	6,49±0,18
4.Std.	6,51±0,20	6,48±0,30	6,72±0,25
8.Std.	6,81±0,30	6,53±0,21	6,93±0,09
12.Std.	6,58±0,25	6,08±0,16	6,28±0,13
2.Tag	6,29±0,35	5,99±0,16	6,35±0,28
3.Tag	6,21±0,35	6,27±0,17	6,30±0,12
4.Tag	6,64±0,44	6,09±0,20	6,39±0,15
5.Tag	6,82±0,41	6,37±0,50	6,60±0,16
6.Tag	6,80±0,45	6,61±0,22	6,75±0,23

3.11. Tabelle 17: Körpergewicht

Körpergewicht bei einwöchiger Einnahme von Hydrochlorothiazid, Chlorthalidon, Furosemid, Xipamid 10,20 und 40 mg.

Einheiten in (kg)

Zeit	Hydrochloro-thiazid	Chlorthalidon	Furosemid
1.Tag	67,8±4,3	67,5±4,0	68,3±4,0
2.Tag	67,1±4,4	66,6±4,0	66,8±4,0
3.Tag	67,1±4,3	66,4±4,0	66,8±4,0
4.Tag	67,2±4,3	63,9±4,0	67,1±4,0
5.Tag	67,3±4,4	66,0±4,0	67,6±5,0
6.Tag	67,1±4,3	66,4±5,0	67,5±4,0

Zeit	Xipamid 10	Xipamid 20	Xipamid 40
1.Tag	68,0±4,0	67,4±4,2	68,0±4,3
2.Tag	66,7±4,0	66,1±4,1	66,5±4,2
3.Tag	66,5±4,0	66,0±4,1	66,0±4,1
4.Tag	66,4±4,0	66,0±4,3	66,4±4,2
5.Tag	66,4±4,0	65,9±4,3	66,2±4,2
6.Tag	65,7±4,0	65,9±4,2	66,3±4,3

3.12. Tabelle 18: Blutdruck

Blutdruck bei einwöchiger Einnahme von Hydrochlorothiazid, Chlorthalidon, Furosemid, Xipamid 10,20 und 40 mg.

Einheiten in (mm Hg)

Zeit	Hydrochloro-thiazid	Chlorthalidon	Furosemid
1.Tag:			
0.Std.	113/67±3/2	120/72±3/3	118/70±3/3
2.Std.	113/72±4/3	116/73±2/2	118/75±4/2
4.Std.	116/73±4/3	115/72±4/3	111/74±11/2
8.Std.	115/69±4/3	119/78±3/3	118/75±3/2
12.Std.	120/79±4/2	117/78±3/3	118/75±3/3
2.Tag	119/75±3/2	115/79±4/3	116/73±4/3
3.Tag	116/71±3/3	116/77±4/3	113/70±3/3
4.Tag	119/72±4/3	114/76±4/5	119/71±4/3
5.Tag	119/72±3/3	120/76±6/4	115/70±3/4
6.Tag	119/72±4/3	124/82±3/1	115/69±4/3

Zeit	Xipamid 10	Xipamid 20	Xipamid 40
1.Tag:			
0.Std.	115/67±3/2	117/73±5/4	118/74±3/2
2.Std.	113/70±3/1	114/75±4/3	117/75±2/2
4.Std.	120/72±3/3	117/74±3/3	115/75±2/2
8.Std.	121/74±3/2	118/73±3/3	116/76±2/1
12.Std.	119/77±2/3	117/77±3/3	116/76±2/1
2.Tag	118/74±2/2	123/71±4/2	117/76±2/3
3.Tag	113/75±3/2	114/76±3/2	119/81±3/3
4.Tag	116/77±2/1	122/74±5/1	121/78±2/2
5.Tag	118/73±4/3	118/77±2/2	120/72±3/1
6.Tag	118/76±3/3	116/75±2/1	114/74±2/1

3.13. Tabelle 19: Puls

Puls der Probanden bei einwöchiger Einnahme von Hydrochlorothiazid, Chlorthalidon, Furosemid, Xipamid 10,20 und 40 mg.

Einheiten in (1/Min.)

Zeit	Hydrochlorothiazid	Chlorthalidon	Furosemid
1.Tag:			
0.Std.	79±4	82±4	82±3
2.Std.	77±4	71±3	74±3
4.Std.	79±4	74±3	82±2
8.Std.	82±3	79±3	80±3
12.Std.	77±3	80±3	76±3
2.Tag	87±3	77±3	76±3
3.Tag	82±3	82±5	78±3
4.Tag	80±3	84±4	81±3
5.Tag	81±3	86±4	75±3
6.Tag	80±4	78±4	79±3

Zeit	Xipamid 10	Xipamid 20	Xipamid 40
1.Tag:			
0.Std.	79±3	80±4	80±5
2.Std.	73±2	76±3	73±4
4.Std.	73±3	75±3	77±3
8.Std.	81±5	86±3	80±4
12.Std.	77±3	84±4	78±3
2.Tag	80±3	80±2	82±4
3.Tag	87±3	85±4	89±4
4.Tag	81±3	86±3	91±5
5.Tag	83±3	83±4	83±3
6.Tag	75±3	77±3	83±3

4. DISKUSSION

4.1. Saluretikawirkung auf Wasserhaushalt, Osmolalität Elektrolyte und pH des Urins und des Plasmas

4.1.1. Wasserhaushalt

In dieser Untersuchung bewirkten alle Saluretika (Furosemid, Hydrochlorothiazid, Chlorthalidon, Xipamid 10, 20 und 40 mg) einen starken Flüssigkeitsverlust am ersten Tag der Einnahme.
Die größte Urinausscheidung verursachte Xipamid 40 (2815±226 ml/d von einem Ausgangswert von 1230± 130 ml/d). In den weiteren fünf Tagen der Einnahme blieb bei allen Saluretika die Flüssigkeitsausscheidung im Vergleich zum Ausgangswert unverändert. Dies kann durch verschiedene Mechanismen erklärt werden:

1) Vasopressin (ADH) steigert bei starkem Wasserverlust die Resorption von Wasser im distalen Tubulus (54).
2) Angiotensin II:
   a) Angiotensin II führt auf indirektem Weg zur Retention von Natrium und Wasser durch Stimulierung der Aldosteronsekretion.
   b) Angiotensin II wirkt direkt auf die Niere und führt zu einer Natrium- und Wasserretention durch erhöhte tubuläre Reabsorption von Natrium und Wasser (54).
3) Periphere Vasodilatation:
   Furosemid bewirkt eine periphere venöse Dilatation und senkt dadurch den venösen Rückfluß zum rechten Herzen.

4.1.2. Osmolalität

Die Plasma- und Urinosmolalität blieb während allen Versuchstagen konstant. Dies ist auf homöostatische Mechanismen des Organismus zurückzuführen; die Regulation der Homöostase des extrazellulären Raumes wird durch das Volumen, die Osmolalität und das Ionenmuster beeinflußt.

4.1.3. Blut- und Urin-pH

Während der ganzen Versuchsperiode blieben die Blut- und Urin-pH-Werte unverändert. Es zeigte sich keine direkte Wirkung der Diuretika auf den Blut- und Urin-pH-Werten.

4.1.4. Saluretikawirkung auf die Elektrolyte

Sämtliche Saluretika bewirkten einen signifikanten Anstieg der Natriumausscheidung am Anfang der Medikamenteneinnahme. Xipamid und Chlorthalidon zeigten die stärkste Natriurese. Xipamid ließ die Natriumausscheidung dosisabhängig ansteigen. Diese Befunde bei Normotonikern konnten FINNERTY (34) und SULYOK (77) auch bei Hypertonikern nachweisen. Gegen Ende der Medikamenteneinnahme normalisierte sich die Natriurese fast zum Ausgangswert bei allen Diuretika. Die Plasmanatriumkonzentration blieb unter allen Saluretika während der ganzen Versuchszeit nahezu konstant. Dies ist auf die renale Regulation bei Natriumverlust zurückzuführen. Bei wiederholter Gabe von Saluretika kommt es zunächst zu einer erhöhten proximal tubulären Reabsorption von Natrium

und später zu einer vermehrten Aldosteronsekretion, welche natriumsparend wirkt. Dieses Phänomen kann die verminderte 24-Stundennatriumausscheidung nach wiederholter Gabe von Saluretika erklären (70). Es war ein starker Kaliumverlust unter allen Saluretika, besonders unter Chlorthalidon, Xipamid 20 und unter Furosemid zu beobachten. Bei sehr hohem Natriumverlust wird Kalium im distalen Tubulus im Austausch gegen Natrium erhöht ausgeschieden. Der aldosteronabhängige Austausch von Natrium und Kalium im distalen Tubulus läßt sich in dieser Untersuchung durch gemeinsame Maxima von Kalium und Aldosteron im Urin am 4. Tag nachweisen. Die Thiaziddiuretika Chlorthalidon und Xipamid führten zu einer stärkeren Hypokaliämie als das Schleifendiuretikum Furosemid. Diese Ergebnisse korrelieren mit denen von FINNERTY et al (35) und DAVIDOV et al (29) bei Patienten mit essentieller Hypertonie. Hierfür könnten zwei Ursachen angeführt werden:

1) Die Verweildauer der Saluretika im Körper
   und
2) Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System.

Zu 1):
Weil die Verweildauer von Chlorthalidon mehr als 24 Stunden beträgt, kommt es zu einem verlängerten Natrium-Kalium-Austausch im distalen Tubulus. Dagegen wirkt Furosemid, ein Schleifendiuretikum, nur 3 bis 4 Stunden. Die Schleifendiuretika führen am Anfang der Therapie zu einer vermehrten proximal-tubulären Natriumabsorption. Dadurch wird der Natrium-Kalium-Austausch im

distalen Tubulus vermindert, was zu einer verminderten Kaliurese führt.
Zu 2):
Die Chlorthalidon-Therapie führt zu einer erhöhten Plasma-Renin-Aktivität, die signifikant höher ist als bei Furosemid. Die nicht so erhebliche Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch kurzwirksame Saluretika wie Furosemid kann die nur mäßig ausgeprägte Hypokaliämie bei Langzeiteinnahme von Schleifendiuretika erklären.
DARGIE et al (27) beobachteten, daß die Plasmakaliumkonzentration alleine nicht auf eine Erniedrigung des Kaliumbestandes hinweisen kann; ein sicherer Parameter ist das Gesamtkörper-Kalium (TBK)[1]. Nach Messungen von TBK bei Patienten unter Langzeittherapie mit Furosemid fanden sie, daß eine leichte Hypokaliämie bei einigen Patienten vorkommen kann, aber es war keine Korrelation zwischen TBK und der Plasmakaliumkonzentration zu beobachten. Keiner der Patienten hatte Symptome oder EKG-Veränderungen, die auf eine Hypokaliämie hinwiesen.
Die Saluretika bewirkten einen signifikanten Anstieg der Chloridausscheidung. Es war aber keine Korrelation zwischen Natrium- und Chloridverlust zu beobachten. Nach unseren Ergebnissen wirkten die Saluretika nur in den ersten Tagen der Einnahme natriuretisch. Der Wirkungsmechanismus der Saluretika beruht entweder auf einer Hemmung der Natiumrückresorption im distalen Tubulus (Thiaziddiuretika und verwandte Substanzen) oder auf einer Hemmung des Chloridtransportes im Schleifensegment (Furosemid).

1) Total body potassium.

Furosemid kann auch einen zusätzlichen proximalen Hemmeffekt auslösen (29). Dieser hängt aber neben der verwendeten Dosis vom extrazellulären Flüssigkeitsvolumen und von der Funktion des Nierenparenchyms ab.

4.2. Saluretikawirkung auf Körpergewicht und Blutdruck

4.2.1. Körpergewicht

Obwohl die Probanden keine besondere Diät eingehalten und vermehrt Flüssigkeit zu sich genommen haben, fand keine Änderung des Körpergewichts über die gesamte Beobachtungsdauer statt. Eine Tendenz zur Körpergewichtsreduktion ist nur unter der Einnahme von Xipamid 10, 20 und 40 mg zu beobachten. Die übrigen Diuretika zeigten keinen Einfluß auf das Körpergewicht.

4.2.2. Blutdruck

Es war keine signifikante Änderung des Blutdrucks zu beobachten. Saluretika wirken durch Ausschwemmung von Flüssigkeit (Verminderung des extrazellulären Flüssigkeitvolumens) im Anfangsstadium und durch Erniedrigung des peripheren Widerstands im späteren Stadium blutdrucksenkend auf Patienten mit Hypertonie. Auf normotone Personen haben die Saluretika keinen blutdrucksenkenden Einfluß, was aus den Ergebnissen dieser Studie ersichtlich ist. Dies ist entweder durch einen reflektorisch erhöhten Sympathikotonus oder durch Angiotensin II, das vasokonstriktorisch wirkt, möglich.

Zu Beginn einer Saluretikabehandlung kann eine Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems beobachtet werden, die man zu einer erhöhten Natriurese und Diurese in Beziehung setzen kann. Diese Beobachtungen gelten nur für gesunde Personen und für Hypertoniker. Bei ödematösen Patienten liegen andere Bedingungen vor. Angiotensin II ruft bei Normotonikern eine Antidiurese und eine Antinatriurese hervor, während es bei Hypertonikern eine Natriurese und eine Diurese auslöst (88).

4.3. Saluretikawirkung auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)

Hydrochlorothiazid, Xipamid 10 und 20 mg bewirkten einen leichten und Furosemid, Chlorthalidon und Xipamid 40 mg einen signifikanten Anstieg der Plasma-Renin-Aktivität (PRA). Chlorthalidon und Xipamid 40 lösten einen stärkeren Anstieg der PRA als Furosemid aus. Entsprechend der PRA kam es auch zu einem signifikanten Anstieg der Aldosteronausscheidung im Urin. Die Stärke der PRA und der Aldosteronausscheidung korrelierte mit der Höhe der Kaliumausscheidung bzw. der Kaliumkonzentration im Plasma. Insbesondere wirkten Chlorthalidon und Xipamid 40 stark saluretisch. Es ist bekannt, daß bei starkem Natriumverlust die Rezeptoren in der Macula densa stimuliert werden. Dadurch wird Renin freigesetzt. Renin bewirkt die Freisetzung von Aldosteron aus der Nebennierenrinde (siehe Abschnitt 1.1). Renin kann durch ver-

schiedene Mechanismen freigesetzt werden: MOUTQUIN et al (64) untersuchten die Auswirkungen von Furosemid auf PRA und stellten fest, daß eine Zunahme des Plasmavolumens nur eine geringe Veränderung der PRA ergab, während eine 12%-ige Reduktion des Plasmavolumens zu einer 35-fachen Zunahme der PRA führte. In diesem Fall wurde die Reduktion des Blutvolumens durch Furosemid induziert. Es ist möglich, daß die Volumenreduktion mit einer Steigerung der PRA korreliert. Die sympathisch adrenergen Nerven wirken auf spezifische ß-Rezeptoren und stimulieren die Reninfreisetzung aus der Niere (47). Die adrenergen Nervenendigungen befinden sich direkt an den juxtaglomeruläre Zellen. Renin kann durch Stimulation der Nierennerven oder durch Infusion von Katecholaminen direkt in die Nierenarterie freigesetzt werden.

4.4. Saluretikawirkung auf die Katecholamine

Die Plasmakatecholamine wurden untersucht, um festzustellen ob die saluretikainduzierte Gegenregulation durch das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) indirekt durch Katecholamine ausgelöst wird. In unserem Experiment stiegen die Plasmakatecholamine unter Saluretikabehandlung signifikant an. Es war eine deutliche Korrelation zwischen dem Anstieg der PRA und dem Anstieg des Noradrenalins und Dopamins, besonders am 3., 4. und am 5. Tag zu beobachten. Chlorthalidon und Xipamid 40 führten zu den höchsten signifikanten Anstiegen des Noradrenalinspiegels.

Adrenalin zeigte keinen signifikanten Anstieg. Es bleibt offen, warum es zu keinem signifikanten Anstieg des Adrenalins kam.
Die Dopaminspiegel veränderten sich parallel zum Noradrenalin und verliefen proportional der Dosissteigerung von Xipamid 10, 20 und 40 mg. Der Dopaminanstieg kann als kompensatorische Regulation auf die erhöhte Aldosteronkonzentration gedeutet werden (siehe Abschnitt 4.5.).
Nach HEIDLAND et al (40) aktivieren die Saluretika das sympathikoadrenale System und erhöhen den Noradrenalin- und Adrenalinspiegel im Plasma. Diese gesteigerte Katechinaminfreisetzung könnte als Teil eines Rückkopplungsmechanismus bei Flüssigkeits- und Elektrolytverluste angesehen werden.
UENO et al (78) beobachteten, daß umgekehrt, bei einem akut induzierten Natrium- und Volumenmangel, ein Anstieg der sympathischen Aktivität durch das RAAS ausgelöst werden kann. Sie fanden, daß nach Gabe von Furosemid ein signifikanter Anstieg der PRA, der Plasmanoradrenalinkonzentration und Plasmaaldosteronkonzentration zustande kam. Der furosemidinduzierte Anstieg des Noradrenalins wurde aber durch Gabe vom Angiotensin II-Antagonist Sar^1-ile^8-Angiotensin II dosisabhängig supprimiert.
Im Gegensatz dazu beobachteten BERETTA-PICCOLI et al (10), daß die Gabe von Furosemid keinen signifikanten Anstieg der Plasmakatecholamine bewirkte, aber sowohl die Orthostase als auch die Einnahme von Furosemid einen signifikanten Anstieg der PRA- und Aldosteron-Werte bewirkte.

Diese Befunde weisen darauf hin, daß furosemid-induzierte Reninsekretion nicht durch eine erhöhte adrenerge Aktivität vermittelt wird.

4.5. Zusammenhang zwischen Dopamin, Aldosteron und Natrium

Dopamin stieg signifikant unter Saluretikagabe an. Dopamin und Aldosteron zeigten dosisabhängige Steigerungen. Sie verliefen proportional zur Dosissteigerung von Xipamid 10, 20 und 40 mg. Der Dopaminanstieg kann als kompensatorische Regulation auf die erhöhte Aldosteronkonzentration gedeutet werden. Die Aldosteronkonzentration hängt wiederum von der Natriumkonzentration ab. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, daß es am Anfang der Saluretikaeinnahme zu einem signifikanten Anstieg des Natriumverlustes kam.
Verschiedene Arbeiten belegen, daß Dopamin eine hemmende Wirkung auf Aldosteron hat: CUCHE (25) hat eine signifikante Korrelation zwischen Dopaminausscheidung im Urin und Natriumausscheidung beobachtet. Nach seinen Ergebnissen wirkte Dopamin natriuretisch und hatte einen inhibierenden Effekt auf die PRA. Dopamin wirkt über α-Rezeptoren. Nach HÖKFELT (43) hat Dopamin eine hemmende Wirkung auf die Reninsekretion. Es kann indirekt zu einer Hemmung der Aldosteronsekretion führen. Der Dopaminagonist Bromokriptin hat eine hemmende Wirkung auf die Reninsekretion (66). Diese Wirkung beruht auf dem dämpfenden Effekt von Bromokriptin auf den Sympathikus.

5. ZUSAMMENFASSUNG

An der Regulation des Blutdrucks sind mehrere Faktoren beteiligt: Das bulbäre Kreislaufzentrum, das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, die Prostaglandine, das sympathische Nervensystem, die Katecholamine sowie die Elektrolyte Natrium, Kalium und Calcium. Es wurde untersucht, in welcher Form die verschiedenen Saluretika in diese Regulation eingreifen. Die Effekte je eines Präparates der verschiedenen Gruppen der Saluretika wurden miteinander verglichen, ferner wurde die Dosisabhängigkeit der Änderung am Beispiel des Xipamids gesucht. Es wurde gefunden, daß Chlorthalidon und Xipamid einen höheren Anstieg der Plasma-Renin-Aktivität (PRA) bewirkten als Furosemid und Hydrochlorothiazid. Der stärkste Anstieg wurde unter Xipamid 40, der geringste Anstieg bei Hydrochlorothiazid beobachtet. Xipamid zeigte eine dosisabhängige Steigerung der PRA. Die höchste Aldosteronausscheidung wurde ebenfalls bei Xipamid 40 beobachtet, während Furosemid die geringste Ausscheidung bewirkte. Die Plasmakaliumkonzentration und die Kaliumausscheidung veränderten sich analog zu der PRA und dem Aldosteron, während die Plasmanatriumkonzentration über die ganze Versuchszeit nahezu konstant blieb. Die niedrigste Plasmakaliumkonzentration wurde unter Xipamid 40 beobachtet. Xipamid zeigte wiederum eine dosisabhängige Wirkung. Die geringste Änderung des Plasmakaliums wurde bei Furosemid und Hydrochlorothiazid beobachtet. Diese Ergebnisse könnten auf zwei Ursachen beruhen:

1) Auf der Verweildauer der Saluretika im Körper und
2) Auf der Wirkung auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS).

Bei starkem Natriumverlust kommt es im Anfangsstadium zu einer gesteigerten proximaltubulären Natriumresorption und danach zu einer vermehrten Aldosteronsekretion, welche natriumsparend wirkt. Für die Aktivierung des RAAS kommen als Ursachen in Betracht:

1) Stimulation durch den Sympathikus oder durch Barorezeptoren nach vermehrter Diurese und/oder
2) Verminderung des Plasmavolumens.

Es kam zu einem signifikanten Anstieg von Noradrenalin und Dopamin, dagegen zeigte Adrenalin keinen signifikanten Anstieg. Der stärkste Anstieg des Noradrenalins wurde bei Xipamid 40 festgestellt, während Furosemid und Hydrochlorothiazid die niedrigste Plasmanoradrenalinkonzentration bewirkten.

Zusammenfassend wird festgestellt, daß Chlorthalidon und Xipamid 40 die größten Effekte und Gegenregulation auslösten, während die geringsten Effekte unter Furosemid und Hydrochlorothiazid beobachtet wurden. Da bei dieser Untersuchung Blutdruck, Blutvolumen,Plasmavolumen und Plasmanatriumkonzentration konstant blieben, muß man schließen, daß die Aktivierung des RAAS und des sympathischen Systems nicht durch Änderung von Blutdruck, Blutvolumen oder Natriumplasmaspiegel ausgelöst werden. Da andererseits die erhöhten Werte der Renin/Aldosteron und der Plasmakatecholamine nicht zu einer Blutdruckveränderung führten, kann als Ergebnis dieser Arbeit postuliert werden, daß die untersuchten Diuretika die kardiovaskuläre Ansprechbarkeit von pressorisch wirksamen Substanzen wie Angiotensin II und Noradrenalin abschwächen. Ob diese verminderte Reaktivität eine direkte Wirkung der Diuretika oder lediglich die physiologische Reaktion auf erhöhte Pressorkonzentration darstellt, bleibt ungeklärt.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ALMGARD,L.E., LJUNGQVIST,A.: Effect of circulating norepinephrine on the renin release from the denervated kidney. Scand J Urol Nephrol 9: 125-128,1975

2. ANDERSON,Jr,G.H., ANDERSON,T., STREETEN,D.H.P., and SCHROEDER,E.T.: Acute effects of saralasin on plasma aldosterone in different pathophysiological conditions. J Clin Endocrinol Metab 50: 529-536,1980

3. ANDERSON,J.,and NIEVEL,J.G.: A comparitive assessment of efficacy and safety between furosemide and hydrochlorothiazide. Cli Trials J 14: 119-126,1977

4. APERIA,A.C.: Tubular sodium reabsorption and the regulation of renal hemodynamics. The effect of chlorothiazide on renal vascular resistance. Acta physiol scand 75: 360-369,1969

5. ARAOYE,M.A., CHANG,M.Y., KHATRI,I.M., FREIS,E.D.: Furosemide compared to hydrochlorothiazide in hypertension. Circulation 30: 55-56,1977

6. BAILIE,M.D., DAVIS,L.E., LOUTZEN-HISER,R.: Intrarenal secretion of renin in the dog: effect of furosemide. Am J Physiol 224: 425,1973

7. BAISSET,A., DOUSTE-BLAZY,L., MONTASTRUC,P.: Réduction de la sécrétion d'aldosterone sous l'effet d'une distension auriculaire. J Physiol (Paris) 51: 393-394,1959

8. BARAJAS,L.: The innervation of the juxtaglomerular apparatus. An electron microscopic study of the glomerular arterioles. Lab Invest 13: 916-929,1964

9. BARTTER,F.C., LIDDLE,G.W., DUNCAN,L.E., BARBER,J.K., DALEA,C.: The regulation of aldosterone secretion in man: the role of fluid volume. J Clin Invest 35: 1306-1315,1956

10. BERETTA-PICCOLI,C., WEIDMANN,P., KREUSCH,G., GRIMM,M., MEIER,A., GLUECK,Z., and ZIEGLER,W.H.: Renin-hyporesponsiveness in essential hypertension, dissociation between plasma renin and catecholamines or aldosterone following furosemide. Klin Wschr 58: 457-465,1980

11. BEVILACQUA,M., NORBIATO,G., RAGGI,U., MICOSSI,P., BAGGIO,E., and PRANDELLI,M.: Dopaminergic control of serum potassium. Metabolism 29: 306-310,1980

12. BING,J., and POULSEN,K.: Differences in renal and submaxillary renin release after stimulation with isoprenaline and noradrenaline. Acta physiol scand 105: 58-63,1979

13. BIRKHÄUSER,M.,GOULLARD,R., RIONOHL,A.M., SCHOLER,D., VALOTTON,M.B., MÜLLER,A.F.: Effect of volume expansion by hyperosmolar and hyperoncotic solutions under constant infusion of angiotensin II on plasma aldosterone in man and it's counterbalance by potassium administration. Europ J clin Invest 3: 307-316,1973

14. BLAIR-WEST,J., COGHLAN,J.P., DENTON,D.A., SCOGGINS,B.A., WINTOUR,E.M., WRIGHT,R.D.: The onset of effect of ACTH, angiotensin II and raised potassium concentration on the adrenal cortex. Steroids 15: 433-448, 1970

15. BOCK,K.D. und SCHREY,A. (Hrsg.): Natrium und Hypertonie. Universitätsdruckerei und Verlag. Dr.C.Wolf und Sohn, München,1981

16. BOYD,J., MULROW,P.J., PALMORE,W.P., SILVO,P.: Importance of potassium in the regulation of aldosterone production. Circul Res 32, Suppl. I: 39-45, 1973

17. BRACHARZ,H., LAAS,H.: Comparitive studies on the hypotensive effect of furosemide and hydrochlorothiazide. Geriatrics Digest 6: 33-39,1969

18. BRENNAN,L.A., HENNINGER,A.L., JOCHIM,K.E.: Relationship between carotid sinus pressure and plasma renin level. Am J Physiol 227: 295-299,1974

19. BRENNAN,L.A., MALVIN,R.L., JOCHIM,K.E., ROBERTS,D.E.: Influence of right and left atrial receptors on plasma concentrations of ADH and renin. Am J Physiol 221: 273-278,1971

20. BURKE,T.J., ROBINSON,R.R., CLAPP,J.R.: Determinants of the effect of furosemide on the proximal tubule. Kidney Int 1: 12-20,1972

21. CAMPESE,V.M., ROMOFF,M., DE QUATTRO,V., and MASSRY,S.G.: Relationship between plasma catecholamines, plasma renin activity, aldosterone, and arterial pressure. J Lab Clin Med 96: 927-933,1980

22. CHOBINIAN,A.V., GAVRAS,H., MELBY,J.C., GAVRAS,I., and JICK,H.: Relationship of basal plasma noradrenaline to blood pressure, age, sex, plasma renin activity and plasma volume in essential hypertension. Clin Sci Mol Med 55: 935-965,1978

23. CLEMENT,D.L., PELLETIER,C.L., SHEPERD,J.T.: Role of vagal afferents in the control of renal sympathetic nerve activity in the rabbit. Circ Res 31: 824-830,1972

24. CORSINI,W.A., HOOK,J., BAILIE,M.D.: Control of renin secretion in the dog. Circ Res 37: 464,1975

25. CUCHE,J.-L., KUCHEL,O., BARBEAU,A., LANGLOIS,Y., BOUCHER,R., and GENEST,J.: Autonomic nervous system and benign essential hypertension in man: I) Usual blood pressure, catecholamines, renin and their interrelationships. Circ Res 35: 281-289,1974

26. CUCHE,J.-L., KUCHEL,O., BARBEAU,A., LANGLOIS,Y., BOUCHER,R., and GENEST,J.: Autonomic nervous system and benign essential hypertension in man: II) Circulatory and hormonal responses to upright posture. Circ Res 35: 290-297,1974

27. DARGIE,H.J., KENNEDY,A.C., WARD,D.M., BODDY,K., KING,P.C.: Total body potassium in long-term lasix therapy. Scot Med J 19: 40-44,1974

28. DAVIDOV,M., GAVRILOVICH,L., MROCZEK,W., and FINNERTY,Jr.,F.A.: Relation of extracellular fluid volume to arterial pressure during drug-induced saluresis. Circulation 40: 349-355,1969

29. DAVIDOV,M.E., MC KNIGHT,J.E., and OSBORNE,J.L.: A crossover comparison between chlorthalidone and furosemide in essential hypertension. Curr Ther Res 25: 1-9,1979

30. DAVIDOV,M., MROCZEK,W.J.: A comparison of once-a-day and twice-a-day furosemide administration in hypertensive out-patients. Curr Ther Res 23: 300-305,1978

31. DAVIS,W.W., BURWELL,L.R., KELLEY,G., CASPAR,A.G.T., BARTTER,F.C.: Studies of the loci of stimulation of aldosterone biosynthesis during sodium depletion. Biochem Biophys Res Commun 22: 218-222,1966

32. DIRKS,J.H., CIRKSENA,W.J., BERLINER,R.W.: Micropuncture study of the effect of various diuretics on sodium reabsorption by the proximal tubules of the dog. J Clin Invest 45: 1875-1885,1966

33. FALCH,D.K., QUIST PAULSEN,A., ØDEGARD,A.E., and NORMAL,N.: Central and renal circulation, renin and aldosterone in plasma during chlorthalidone treatment in essential hypertension. Curr Ther Res 26: 372-382,1979

34. FINNERTY,Jr.F.A., DAVIDOV,M., and KAKAVIATOS,N.: Relation of sodium balance to arterial pressure during drug-induced saluresis. Circulation 37: 175-183,1968

35. FINNERTY,Jr,F.A., MAXWELL,M.H., LUNN,J., and MOSER,M.: Long-term effects of furosemide and hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. Angiology 28: 125-133,1977

36. GANN,D.S., DELEA,C.S., GILL,J.R.,Jr., THOMAS,J.P., BARTTER,F.C.: Control of aldosterone secretion by change of body potassium in normal man. Am J Physiol 207: 104-108,1964

37. GOMBA,S., BOSTELMANN,W., SZOLOLY,V., SOLTESZ,M.B.: Histochemische Untersuchung der adrenergen Innervation des juxtaglomerulären Apparates. Acta biol med germ 22: 387-393,1969

38. GORDON,R.D., KÜCHEL,O., LIDDLE,G.W., ISLAND,D.P.: Role of the sympathetic nervous system in regulating renin and aldosterone production in man. J Clin Invest 46: 599-605,1967

39. GROSS,F., BRUNNER,H., ZIEGLER,M.: Renin-angiotensin system, aldosterone and sodium balance. Recent Prog Horm Res 22: 119-177,1965

40. HEIDLAND,A. und HENNEMANN,H.: Aktivierung des sympathico-adrenalen Systems nach Diuretika-Beziehungen zum salidiuretischen Effekt und Glomerulumfiltrat. Klin Wschr 47: 519-524,1969

41. HODGE,R.L., LOWE,R.D., NG,K.K.F., VANE,J.R.: Role of the vagus nerve in the control of the concentration of angiotensin II in the circulation. Nature 221: 177-179,1969

42. HODGE,R.L., LOWE,R.D., NG,K.K.F., VANE,J.R.: The effects of alteration of blood-volume on the concentration of circulating angiotensin II in anaesthetized dogs. J Physiol 185: 613-626,1966

43. HÖKFELT,B.: Sympathetic amines, renin and blood pressure. Acta Endocrin 88: 67-74,1978

44. HOLLAND,O., GOMEZ-SANCHEZ,C.E., KUHNERT,L.V., POINDEXTER,C., PAK,C.Y.C.: Antihypertensive comparison of furosemide with hydrochlorothiazide for black patients. Arch Intern Med 139: 1015-1021,1979

45. HUTCHEON,D.E., and SANDHU,R.: Furosemide and plasma renin activity in essential hypertension. Angiology 27: 579-586,1976

46. IIMURA,O., SHOJI,T., OKADA,R., MIYAMA,A., KIJIMA,T., YOSHIDA,S., IMAI,M., KONDO,A., and MIYAHARA,M.: Sympathetic nerve activity in low renin essential hypertension. Jap Circ J 43: 870-881,1979

47. JOHNSTON,C.I.: Effect of antihypertensive drugs on the renin-angiotensin-system. Drugs 12: 274-291,1976

48. KARIM,F., KIDD,C., MALPUS,C.M., PENN,P.E.: The effects of stimulation of the left atrial receptors on sympathetic efferent nerve activity. J Physiol (London) 227: 243-260,1972

49. KEM,D.C., GOMEZ-SANCHEZ,C., KRAMER,N.J., HOLLAND,O.B., HIGGINS,J.R.: Plasma aldosterone and renin activity response to ACTH infusion in dexamethasone suppressed normal and sodium-depleted man. J Clin Endocrinol Metab 40: 116-124,1975

50. KOLLOCH,R., KOBAYASHI,K., and DE QUATTRO,V.: Dopaminergic control of sympathetic tone and blood pressure: Evidence in primary hypertension. Hypertension 2: 390-394,1980

51. KONRADS,A., HUMMERICH,W., VLAHO,M., and MEURER,K.A.: Effects of furosemide and orthostasis on active and inactive renin in normal and anephric man. Eur J Clin Invest 11: 105-109,1981

52. LAKE,C.R., ZIEGLER,M., COLEMAN,M.D., and KOPIN,I.J.: Hydrochlorothiazide-induced sympathetic hyperactivity in hypertensive patients. Clin Pharmacol Ther 26: 428-432,1979

53. LJUNGMANN,S., AURELL,M., HARTFORD,M., WIKSTRAND,J., and BERGLUND,G.: Blood pressure in relation to renin-angiotensin-aldosterone system. Acta Med Scand 211: 351-360,1980

54. LOHMEIER,T.E., KASTNER,P.R., SMITH,M.J., and GUYTON,A.C.: Is aldosteronism important in the maintenance of arterial blood pressure and electrolyte balance during sodium depletion? Hypertension 2: 497-505,1980

55. LUYCKX,A.S., MENDOZA,E., and LEFEBVRE,P.: Furosemide intravenous infusion in normal man: Electrolytic, metabolic and hormonal effects. Lack of changes in basal insulin and glucagon plasma levels. Arch Int Pharmacodyn Ther 248: 305-313,1980

56. MANCIA,G., DONALD,D.E., SHEPHERD,J.T.: Inhibition of adrenergic outflow to peripheral blood vessels by vagal afferents from the cardiopulmonary region in the dog. Circ Res 33: 713-721,1973

57. MANCIA,G., ROMERO,J.C., SHEPHERD,J.T.: Continuous inhibition of renin release in dogs by vagally innervated receptors in the cardiopulmonary region. Circ Res 36: 529-535,1975

58. MC CAA,R.E., BOWER,J.D., MC CAA,C.S.: Relative influence of acute sodium and volume depletion on aldosterone secretion in nephrectomized man. Circ Res 33: 555-562,1973

59. MC CAA,R.E., MC CAA,C.S., GUYTON,A.C.: Role of angiotensin II and potassium in the long-term regulation of aldosterone secretion in intact conscious dogs. Circ Res 36/37 Suppl.I: 157-67,1975

60. MEURER,K.A.: Die Bedeutung des sympathico-adrenalen Systems für die Reninfreisetzung. Klin Wschr 49: 1001-1014,1971

61. MEYER,P., MENRAD,J., PAPANICOLAOU,N., ALEXANDRE,J.-M., DEVAUX,C., MILLIEZ,P.: Mechanism of renin release following furosemide diuresis in rabbit. Am J Physiol 215:908,1968

62. MICHELAKIS,A.M., CAUDLE,J., LIDDLE,G.W.: In vitro stimulation of renin production by epinephrine, norepinephrine, and cyclic AMP. Proc Soc Exp Biol Med 130: 748-753,1969

63. MILLS,I.H., CASPAR,A., BARTTER,F.C.: On the role of the vagus in the control of aldosterone secretion. Science 128:1140-1141,1958

64. MOUTQUIN,J., and LIGGINS,G.C.: Effects of furosemide on plasma concentrations of renin and prostaglandins E and A in fetal sheep. Prostagland Med 4: 31-44,1980

65. MÜLLER,A.F., MANNING,E.L., RIONDEL,A.M.: Influence of position and activity on the secretion of aldosterone. Lancet pp.711-713,1958

66. NILSSON,A., and HÖKFELT,B.: Effect of the dopamine agonist bromocriptine on blood pressure, catecholamines and renin activity in acromegalics at rest, following exercise and during insulin-induced hypoglycemia. Acta Endocr 88: 83-96,1978

67. NOLLY,H.L., REID,I.A., GANONG,W.F.: Effect of theophylline and adrenergic blocking drugs on the renin response to norepinephrine in vitro. Circ Res 35: 575-579,1974

68. ODLIND,B.: Relation between renal tubular secretion and effects of five loop diuretics. J Pharmacol Exp Ther 211: 238-244,1979

69. REYES,A.J., and LEARY,W.P.: 24-hour urine volume, urinary electrolyte outputs and plasma potassium concentrations as functions of xipamide dose. Curr Ther Res 29:120-125,1981

70. ROBERTS,C.J., HOMEIDA,M., ROBERTS,F., and BOGIE,W.: Effects of piretanide, bumetanide and frusemide on electrolyte and urate excretion in normal subjects. Br J Clin Pharmacol 6: 129-133,1978

71. RÖSSLER,R., GAISER,H.: Plasma-Aldosteron und Renin-Aktivität bei Gesunden unter Na^+-Zufuhr und -Entzug. Dtsch med Wschr 99: 685-689,1974

72. ROOS,J.C., BOER,P., KOOMANS,H., GEYSKES,G.G., and DORHOUTMEES,E.J.: Haemodynamic and hormonal changes during acute and chronic diuretic treatment in essential hypertension. Europ J Clin Pharmacol 19: 107-112,1981

73. ROSENTHAL,J., BOUCHER,R., NOWACZYNSKI,W., GENEST,J.: Acute changes in plasma volume, renin activity, and free aldosterone levels in healthy subjects following furosemide administration. Canad J Physiol Pharmacol 46: 85,1968

74. SIEGENTHALER,W., VERAGUT,U., WERNING,C.:Blutdruck. In: Klinische Pathophysiologie, 4. Aufl. hrsg. von W. Siegenthaler, Thieme, Stuttgart, 1979

75. SMITH,D.E., BENET,L.Z.: Relationship between urinary excretion rate, steady-state plasma levels and diuretic response of furosemide in the rat. Pharmacology 19: 301-306,1979

76. STARKE,K.: Beziehungen zwischen dem Renin-Angiotensin-System und dem vegetativen Nervensystem. Klin Wschr 50: 1069-1081,1972

77. SULYOK,E., VARGA,F., NEMETH,M., TENYI,I., CSABA,I.F., ERTL,T., and GYÖRY,E.: Furosemide-induced alterations in the electrolyte status, the function of renin-angiotensin-aldosterone system, and the urinary excretion of prostaglandins in newborn infants. Pediatr Res 14: 767-768,1980

78. UENO,Y., ARITA,M., SURUDA,H., OHTANI,H., MINAKATA,T., KUCHII,M., NISCHIO,I., MASUYAMA,Y.: The effect of angiotensin II antagonist, sar^{1}-ile^{8}-angiotensin II on furosemide-induced increase in plasma noradrenaline, renin activity and aldosterone in unanesthetized dogs. Jap Circ J 44: 981-987,1980

79. VALETTE,H., HEBERT,J-L., RAFESTIN,B., LOCKHART,A., and APOIL,E.: Comparison of hemodynamic effects of furosemide and piretanide in normovolemic patients. J Cardiovasc Pharmacol 2: 103-111,1980

80. VANDER,A.J.: Effect of catecholamines and the renal nerves on renin secretion in anesthetized dogs. Am J Physiol 209: 659-662,1965

81. VANDER,A.J.: Control of renin release. Physiol Rev 47: 359-382,1967

82. VANDER,A.J.: Inhibition of renin release in the dog by vasopressin and vasotocin. Circ Res 23: 605-509,1968

83. VANDER,A.J., CARLSON,J.: Mechanism of the effects of furosemide on renin secretion in anesthetized dogs. Circ Res 25: 145-152,1969

84. WAGERMARK,J., UNGERSTEDT,U., LJUNGQVIST,A.: Sympathetic innervation of the juxtaglomerular cells of the kidney. Circ Res 22: 149-153,1968

85. WATHEN,R.L., KINGSBURY,W.S., STOUDER,D.A., SCHNEIDER,E.G., ROSTORFER,H.H.: Effect of infusion of catecholamines and angiotensin II on renin release in anesthetized dogs. Am J Physiol 209: 1012-1024,1965

86. WEBER,P.C., LARSSON,C., SCHERER,B.: Wikungen von Furosemid auf das Prostaglandinsystem und die Reninfreisetzung beim Menschen. XI.Sympos.Ges.Nephrol. München, 109,1976, (Abstract).

87. WEIDMANN,P., HIRSCH,D., BERETTA-PICCOLI,C., REUBI,F.C., ZIEGLER,W.H.: Beziehungen zwischen Blutdruck, Blutvolumen, Plasmarenin und Urinkatecholaminen bei Normalpersonen und bei der benignen essentiellen Hypertonie. Schweiz med Wschr 106: 1741-1743,1976

88. WERNING,C., BAUMANN,K., SCHÖNBECK,M., GYSLING,E., WEIDMANN,P. und SIEGENTHALER,W.: Die Wirkung länger dauernder Hydrochlorothiazid-Gaben auf die Plasma-Renin-Aktivität und die Aldosteron-Exkretionsrate bei Normalpersonen. Klin Wschr 47:318-324,1969

89. WILSON,M., MORGAN,T., and GILLIES,A.: A role of furosemide in resistant hypertension. Med J Aust 1: 213-215,1977

EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Humanmedizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel:

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNG DER
BLUTDRUCKREGULIERENDEN GRÖSSEN NACH GABE VON
HYDROCHLOROTHIAZID, CHLORTHALIDON,
FUROSEMID UND XIPAMID

im Zentrum der Klinischen Pharmakologie unter Leitung von:
Prof.Dr.med.R. Kirsten
ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt am Main, den 7.11.1983

Grace Müller

Lebenslauf

Am 6. Juni 1956 wurde ich als Tochter von Helmuth Martin und seiner Ehefrau Sarojini, geb. Samuel, in Kakinada/Indien geboren. Dort besuchte ich von 1961 bis 1967 C.B.M.Girls' Highschool von der 1. bis zur 6. Klasse und von 1967 bis 1970 die englischen Gymnasien in Bombay und in Neu Delhi.

Im September 1970 bin ich mit meiner Familie in die Bundesrepublik Deutschland gekommen und erlernte die deutsche Sprache an der Inlingua Schule in Frankfurt/M.

Von 1971 bis 1975 besuchte ich das Leibnizgymnasium in Offenbach/Main, wo ich im Sommer 1975 das Abitur ablegte. Vom Oktober 1975 bis 1982 studierte ich Humanmedizin an der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt/Main. Die Ärztliche Vorprüfung bestand ich im Herbst 1977, den Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung im Herbst 1978, den Zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung im Frühjahr 1981 und den Dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung im Herbst 1982.

Grace Martin

Koczy-Druck, Oppenheimer Ldstr. 29, 6000 Ffm. 70, Tel. 0611/62 21 91